انتشارات

پارسیان دانش

مجموعه آموزشی

پذیرش دستیار تخصصی

درسنامه خون و انکولوژی

بر اساس

سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸

استاد:

دکتر مجتبی گرجی

فوق تخصص خون – استادیار دانشگاه

پارسیان دانش

عنوان و نام پدید آور: درسنامه خون و انکولوژی براساس سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸ / تألیف کمیته علمی پارسیان دانش
مشخصات نشر: تهران: پارسیان دانش، ۱۳۹۸
مشخصات ظاهری: ۱۶۷ص: مصور (رنگی)، جدول (بخش رنگی)، نمودار (بخش رنگی)؛ ۲۲×۲۹ س م
فروست : مجموعه آموزشی پذیرش دستیار تخصصی
شابک: ۹-۳۲-۶۹۵۰-۶۲۲-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
یادداشت: کتاب حاضر بر اساس کتاب Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine, 9 th,ed, 2016و Harrison's principles of internal medicine, 20th,ed, 2018 است.
موضوع: خون شناسی
موضوع: Hematology
موضوع: خون – بیماری‌ها
موضوع: Diseases- Blood
موضوع: خون – بیماری ها
شناسه افزوده: هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰–۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هریسون
شناسه افزوده: سیسیل، راسل لافایت، ۱۸۸۱– ۱۹۶۵ م . مبانی طب داخلی سیسیل
شناسه افزوده: انتشارات پارسیان دانش
رده بندی کنگره: RC636
رده بندی دیویی: ۱۵/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی: ۵۹۳۴۲۹۴

عنوان : درسنامه خون و انکولوژی بر اساس سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸
تألیف : کمیته علمی پارسیان دانش
ناشر : پارسیان دانش
نوبت چاپ : اول
شمارگان: ۱۰۰۰ جلد
ویراست: اول
شابک: ۹-۳۲-۶۹۵۰-۶۲۲-۹۷۸
قیمت : ۱۶۰۰۰۰۰ ریال

نشانی : تهران ، سیدخندان ، تقاطع شریعتی ، ضلع شمال غربی ، ساختمان ۱۰۰۰ ، بلوک ۳ ، واحد ۳
تلفن : ۲۲۸۸۱۱۶۱ ، ۲۲۸۸۱۱۶۲
دورنگار : ۲۲۸۸۱۱۶۳
کانال تلگرام: telegram.me/Parsiandanesh
سایت: www.Parsiandanesh.com

بسمه تعالی

سخنی با همکاران گرامی؛

پارسیان دانش با بیش از ۱۵ سال تلاش پربار و مستمر در زمینه آمادگی آزمون پذیرش دستیار و پره‌انترنی، هر سال با بهره‌گیری از کوله‌بار تجربه‌های گران‌سنگ سال‌های گذشته از یکطرف، و استفاده از روش‌های نوین و برنامه‌ریزی منحصر به فرد از سویی دیگر ، مجموعه‌ایی کامل جامع و بهینه، به محضر همکاران تقدیم می‌کند. واقعیات امتحان دستیاری از جمله ؛ حجم بسیار بالای مطالب انتخاب شده در Textها، وجود نواقص و معایب متعدد ترجمه‌ها و خلاصه‌های موجود در بازار، تراکم بسیار بالا و رقابت شدید در امتحان، لزوم استفاده از مجموعه‌ای را گوشزد می‌کندکه قابلیت مطالعه سریع، دسته‌بندی مناسب، دوره‌های متعدد و البته صلاحیت علمی بالا داشته باشد.

«ما برآنیم که بهترین را به شما ارائه دهیم تا در موفقیت شما سهیم باشیم»

ویژگی‌های این کتاب (جزوه) که در اختیار شماست:

۱) حجم مناسب جزوات با قابلیت تکرار و مرور سریع
۲) جامعیت علمی، کامل و کافی طوری که نیاز همکاران از رجوع به text یا ترجمه‌ها و خلاصه‌های دیگر مرتفع می‌شود.
۳) تلفیق و دسته‌بندی مطالب گفته شده اساتید با کتاب
۴) فونت مناسب نوشته‌های جزوه با تأکیدات در موارد با اهمیت و وجود جداول والگوریتم‌های مهم جهت تسهیل در یادگیری
۵) رعایت تسلسل و توالی منطقی مطالب
۶) استفاده از مثال و اشکال مورد سئوال در حین تدریس
۷) مشخص شدن مطالب و تغییرات جدید بر حسب رفرنس
۸) استفاده از جمله بندی روان جهت درک راحت‌تر و مرور سریعتر
۹) استفاده از سئوالات پره‌انترنی، دستیاری و ارتقای سال‌های گذشته و سوالات تألیفی اساتید به صورت یک مجموعه تست همراه
۱۰) ارائه مجموعه خلاصه در خلاصه از همین جزوه جهت مرور هفته‌ی آخر

«آنچه برتو سودمند است، در حصولش اراده کن، پایداری و استقامت نما و از پروردگارت کمک بخواه»

«حضرت رسول اکرم(ص)»

مدیر مسئول پارسیان دانش : دکتر محمد رضا رستمی
مدیر اجرایی پارسیان دانش : دکتر حسین رسول پناه
ویرایش : کمیته علمی انتشارات پارسیان دانش

آشنایی با سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش

همکار گرامی

با سلام؛

مفتخریم که شروع خدمت نوین دیگری از آموزشگاه عالی آزاد پارسیان دانش (رشته‌های پزشکی) را اعلام میداریم . سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش با هدف سنجش داوطلبانِ آزمونهای مختلف پزشکی، پیش از برگزاری آزمون رسمی توسط وزارت بهداشت طراحی گردیده است . با توجه به امکان حضور داوطلبان از سراسرکشور در آزمونهای هفتگی، این سامانه **قابلیت سنجش داوطلبان و مقایسه آنها** را به واقعی ترین شکل ممکن فراهم میسازد. توجه به این نکته مهم است که برای رسیدن به حداکثر دقت در ارزیابی خود می بایست تا حداکثر ممکن **به صورت پیوسته و هر هفته** در این آزمونها شرکت نمایید و برآیند کلی نتیجه آزمونهای شما **(نمودار پایش و کارنامه به کل آزمونها)** بهترین معیار جهت سنجش وضعیت شما در مقایسه با سایر داوطلبان می باشد. خواهشمند است به نکات زیر توجه فرمائید.

۱- هرهفته شما میتوانید در **بازه زمانی دو روزه (۴۸ ساعته)** در روزهای پنجشنبه و جمعه درآزمون هفتگی شرکت کنید بنابرین در هر ساعتی از شبانه روز که برای شما مناسب تر است، شما می‌توانید آزمون را شروع نمائید.

۲- به محض شروع آزمون می بایست آنرا تا پایان ادامه دهید (بسته به زمان آزمون ۳۰-۲۰۰ دقیقه) و امکان توقف آن وجود ندارد.

۳- بلافاصله پس از پایان هر آزمون، شما می توانید **درصد پاسخگویی و پاسخهای درست و غلط** را ملاحظه فرمائید.

۴- برای مقایسه خود با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران باید تا پایان مدت برگزاری آزمون صبرکنید. سپس میتوانید درصد پاسخگویی خود را با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران و همچنین با متوسط درصد پاسخگویی ۵ درصد اول کاربران مقایسه نمائید.

۵- **آزمونهای جامع از این پس انحصارا به صورت online برگزارخواهد شد.**

۶- توجه داشته باشید که در صورتیکه در تاریخ مربوطه به هرآزمون، مثلا آزمون جامع یک که درتاریخ ۱۳۹۷/۰۸/۳۰ برگزار خواهد شد، به آزمون وارد شوید و آن را پاسخ دهید، درآینده میتوانید سئوالات و توضیحات را مشاهده نمائید، اما در صورت عدم ورود به آزمون در تاریخ مقرر، شما نمی‌توانید درآینده به آزمون دسترسی داشته باشید.

۷- جهت ورود به سامانه آزمونهای پارسیان دانش می بایست وارد وب سایت www.parsiandanesh.com شده، سپس **برروی آزمون درسمت راست صفحه کلیک نمائید** سپس با واردکردن **نام کاربری و رمز عبور خود**، می توانید به آزمون دسترسی داشته باشید.

۸- آزمونهای online برای **مشترکان حضوری پارسیان دانش با ۵۰٪ تخفیف خواهد بود**، پس از آن حداکثر استفاده را نمائید . سایر داوطلبان، می توانند جهت ثبت نام با موسسه تماس بگیرند.

۹- مشترکان حضوری پارسیان دانش نیز جهت دریافت نام کاربری و رمز عبور خود می توانند با موسسه تماس حاصل فرمایند.

۱۰- در آینده **فاز دوم این سامانه با امکانات متنوع و فراوان راه اندازی** خواهد شد.

فهرست

عنوان .... صفحه

- Harrison's Principles of Internal Medicine/ 20th edition/ McGrawHill / 2018
- Kasper DL, et al. Cecil Essentials of Medicine/ / W.B.Saunders /2016

سخن سرویراستار: همکاران گرامی در این کتاب (جزوه)، حداکثر تلاش بر این بوده تا میزان معایب و اشکالات (اعم از تایپی و یا علمی) در مقایسه با سایر جزوات و کتب خلاصه موجود در بازار حداقل باشد، با این حال این مجموعه نیز مسلما بدون ایراد نخواهد بود و خواهشمندم نظرات و پیشنهادات خود و همچنین اشکالات را به آدرس الکترونیکی Parsian_danesh@yahoo.com ارسال نمایید. ارسال ایرادات مستند این جزوه با ارائه صفحه Text اصلی مشمول جایزه (محصولات فرهنگی پارسیان اعم ازجزوات، DVD، CD کلاس‌ها ،لپ تاپ و ...) خواهد بود. در پایان از حسن نظر شما تشکر می‌نمایم.

بنـــام خدا

با سلام

موسسه فرهنگی انتشاراتی پارسیان دانش همواره پیشرو در برقراری عدالت آموزشی و همگانی کردن آموزش پزشکی بوده است. بدین منظور جهت بهره‌مندی داوطلبانی که امکان حضور در کلاس را ندارند، DVD و CD های آموزشی را ارائه نموده است. **اکنون نیز مفتخریم در این راستا خدمتی نوین را به شما معرفی کنیم.**

با فراهم ساختن زیر ساخت و تکمیل مراحل اجرا، اکنون امکان **مشاهده‌ی کلاس ، به صورت آنلاین** به وجود آمده است. از این پس همکاران گرامی می‌توانند **از طریق اینترنت، حتی بوسیله تلفن همراه، همزمان با برگزاری کلاس آن را به صورت آنلاین از سایت موسسه** مشاهده کنند.

با این خدمت، داوطلبان سراسر کشور می‌توانند با برنامه‌ریزی کلاس موسسه، همگام باشند. برنامه‌ریزی و مقید بودن به اجرای برنامه پایه‌ی موفقیت است. کلاس‌های آنلاین نسبت به آموزش از طریق DVD یا CD تقید بیشتری از نظر زمانی و اجرای برنامه دارد. امید است که این خدمت نیز کارگشای همکاران گرامی باشد.

ما را با پیشنهادات و انتقادات خود یاری دهید تا با ارتقاء خود بتوانیم خدمت بیشتری کنیم.

با آرزوی موفقیت

مدیریت پارسیان دانش

اریتروپوئز

فصل ۱



اولین منشاء خونسازی در انسان از **هفته ۳-۲ جنینی** کیسه زرده است و به تدریج از هفته ۶ به بعد این امر به **کبد** منتقل می‌شود. کبد هر سه رده اریتروبلاست، لنفوبلاست و مگاکاریوسیت را می‌سازد و بعد از کبد، **طحال** بعنوان مرکز ثانویه خونسازی، این روند را ادامه میدهد. در ماه‌های آخر جنینی (حدود ماه ۵ به بعد) این امر به **مغز استخوان** انتقال پیدا می‌کند، **بطوریکه وقتی نوزاد متولد می‌شود، تقریبا خونسازی منحصراً در استخوانها انجام می‌شود.**

یکی از دلایلی که در خونسازی خارج مغز استخوان (اکسترامدولاری هماتوپوئزیس)، کبد و طحال بزرگ می‌شوند، همین منشأ جنینی خونسازی در این ارگان‌ها می‌باشد. یعنی هر زمان که BM نتواند مسؤولیت خود را انجام دهد، این ارگان‌ها سعی در جبران آن خواهند داشت و بزرگ می‌شوند.

توجه: در بچه‌ها قسمت اعظم استخوانها، چه استخوان‌های پهن (لگن، جمجمه، دنده و مهره‌ها) و چه استخوانهای بلند، در خونسازی دخالت دارند، ولی با افزایش سن، قسمت شفت استخوانهای بلند با چربی جایگزین شده و خونسازی نمی‌کنند و فقط استخوانهای پهن و سر استخوانهای بلند، مسئول خونسازی هستند.

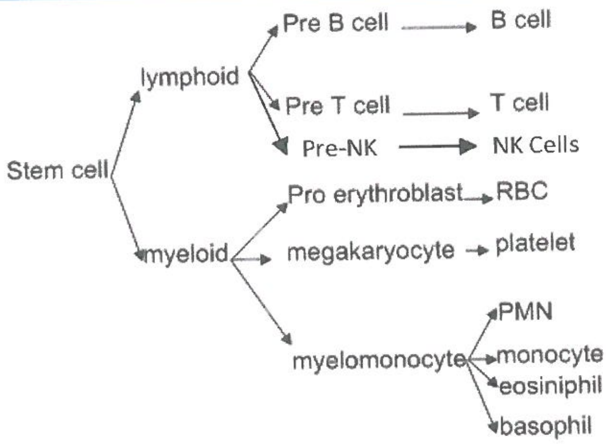
تمام سلول‌های خونی اعم از هسته‌دار یا بدون هسته از سلولی با ظرفیت چند گانه به نام Pluripotent **یا** Stem Cell **منشاء می‌گیرند** که از نظر ظاهری (هسته، رنگ‌گیری و غیره) هیچ تفاوتی با رده‌های منشعب از خود ندارند. **این سلول‌ها تقریبا ٪۱ کل سلول‌های BM را تشکیل میدهند.**

سلول‌های Stem cell مستقیما از زیگوت منشأ گرفته و تعداد ثابتی (۱۰-۵ هزار عدد) در بدن دارند این Stem cellهای هماتوپوئیتیک، دو ویژگی دارند: (۱) زایا هستند و دائما تعداد فراوانی گرانولوسیت، لنفوسیت و اریتروسیت تولید می‌کنند (حتی در دوره‌ی کوتاهی قادرند این کار انجام دهند) ۲) دارای خاصیت اتوژنراسیون هستند و تعداد خود را ثابت نگه می‌دارند.

تنها عامل افتراق این Stem cell از سایر رده‌های سلولی Cluster Of Differentiotion (CD) است، یعنی مجموعه آنتی‌ژن‌های تمایز دهنده سلولها؛ **که این CD در Stem cellها، از نوع CD34 است.**

نکته: قسمت اعظمِ سلولهای CD34 مثبت، در مغز استخوان در حال استراحتند و وقتی مورد نیاز قرار گیرند، تکثیر یافته و به سلولهای دیگر متمایز می‌شوند.

تمایز رده‌های سلولی مغز استخوان



Stem cell در ابتدا به دو رده سلولی تقسیم می‌شود:

A) رده لنفوئید

B) رده میلوئید

این تبدیل به صورت تصادفی صورت می‌گیرد، ولی بر اساس نیاز بدن (بر اساس فاکتورهای رشد یا سیتوکاین‌های رشدی) یکی از این رده‌ها افزایش پیدا می‌کند، برای مثال در طی آنمی، رده میلوئید تزاید پیدا می‌کند.

A) رده لنفوئید به دو دسته تقسیم می‌شود:

۱- **Pre B cell**: در BM به B cell بالغ تبدیل می‌شود.

۲- **Pre T cell** : در BM به T cell بالغ تبدیل می‌شود.

B cell و Tcell ، از نظر ظاهری بالغ هستند ولی کارآمد نیستند و برای کارآمد شدن به مکانهای لنفاوی یا سیستم رتیکولواندوتلیال (طحال، غدد لنفاوی، تیموس، BM و MALT) می‌روند و یکسری CD به آنها اضافه می‌شود و با Ag برخورد کرده، سپس وارد خون می‌شوند. پس در خون محیطی دو نوع لنفوسیت دیده می‌شود :کارآمد و ناکارآمد.

Bcell ها بعد از فعال شدن تبدیل به پلاسما سل شده و شروع به تولید آنتی بادی می نمایند.

B) رده میلوئید سازنده بقیه سلول‌های خونی بدن است؛ از جمله RBC، پلاکت، ماکروفاژ، نوتروفیل، بازوفیل و ائوزینوفیل.

رده میلوئید برای تولید سایر رده‌های خونی به صورت زیر دیفرانسیه می‌شود:

۱) Pro erythroblast ← اریتروبلاست ← رتیکولوسیت ← RBC

۲) Promegaloblast ← مگالوبلاست ← مگاکاریوبلاست ← مگاکاریوسیت ← پلاکت

۳) Myelomonocyte ← PMN، مونوسیت، بازوفیل و ائوزینوفیل

نکته: سیتوکاین‌های مختلف در تبدیلات فوق نقش دارند:

۱) EPO **در تمایز** RBC **نقش دارد.** NL=10-25U/L
Hb<10-12→↑EPO **نیمه عمر** 6-9h

۲) IL-11 **و ترومبوپویتین در تمایز مگاکاریوسیتها نقش دارد.**

۳) GM-CSF **(فیلگراستین) در تمایز گرانولوسیتها و مونوسیتها نقش دارد.**

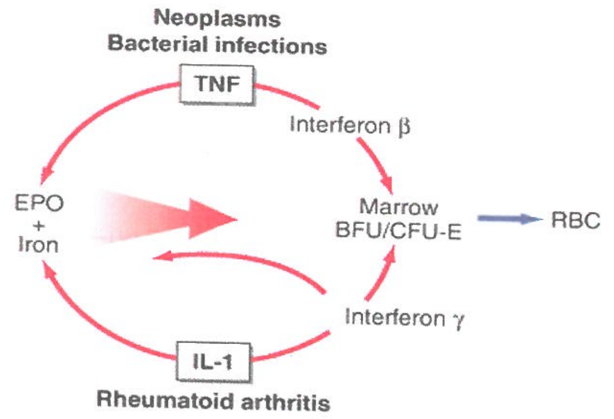
۴) IL-4 **در تمایز** B cell **نقش دارد.**

۵) IL-5 **در تمایز** B cell **و** T cell **نقش دارد.**

۶) IL-2 **در تمایز** T cell **نقش دارد.**

نکته: مگاکاریوسیت‌ها تنها سلول‌هایی در بدن هستند که قادرند محتوای DNA **خود را چند برابر کنند** بدون اینکه تقسیم شوند (اندومیتوز) و این مسئله، تکامل پلاکت‌ها را از دیگر رده‌ها متمایز می‌سازد.

توجه: مونوسیت‌ها وارد بافت‌های مختلف می‌شوند و پس از آن **ماکروفاژ** نامیده می‌شوند. **ماست سل‌ها**، بازوفیل‌هایی هستند که وارد بافت‌های مختلف شده‌اند.



مرور کلی بیماریهای خونی

A) اگر عاملی Stem cell را از بین ببرد، سبب افت تمام رده‌های سلولی در مغز استخوان و خون محیطی می‌شود (empty bone marrow ,empty blood): **مانند آنمی آپلاستیک مادرزادی (سندرم فانکونی)**

B) دو دسته دیگر اختلال درمغزاستخوان داریم: (۱) مهار بلوغ سلول‌ها ، (۲) مهار آپوپتوز

۱- ممکن است سلولهای مغز استخوان، در طی تزاید Maturation Arrest پیدا کنند، یعنی از مرحله‌ای که در آن قرار دارند جلوتر نمی‌روند، در نتیجه **سلولهای بلاست (فاقد عملکرد)** در BM زیاد می‌شوند. به این دسته اختلال‌ها **لوسمی حاد** می‌گویند، که:

- **اگر رده لنفوئید درگیر باشد، به آن لوکمی لنفوسیتیک حاد یا** ALL (B cell ALL ,T cell ALL) **می‌گویند:** در اینحالت سلولهای بالغ رده میلوئید (RBC، پلاکت، ماکروفاژ، پلی‌مورفونوکلئر، بازوفیل) در خون محیطی دیده میشوند، ولی ممکن است **تعدادشان کم** باشد (به علت اشغال BM توسط لنفوبلاست‌ها). با افزایش تعداد بلاست‌ها این سلول‌ها وارد خون می‌شوند. علاوه بر آن در طحال و غدد لنفاوی نیز ارتشاح پیدا کرده، باعث لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی می‌شوند.
- **اگر رده میلوئید درگیر باشد، به آن لوکمی میلوسیتیک حاد یا** AML **می‌گویند:** که بر اساس Maturation به رده‌های M_0 تا M_7 تقسیم می‌شود. در اینحالت، سلولهای بالغ رده لنفوئید در خون محیطی دیده میشوند.

پس محل اصلی ایجاد AML، ALL در مغز استخوان می‌باشد و برای تشخیص آن باید بیوپسی از BM تهیه نمائیم.

۲- ممکن است در مغز استخوان مهار آپوپتوز داشته باشیم: در نتیجه سلولهای بالغ پیر، زیاد می‌شوند که **عملکرد دارند.** پس این بیماران دچار عوارضی مثل عفونت نخواهند شد، چون سلول‌های آنها عملکرد دارند. به اینها لوسمی مزمن می‌گویند، که:

- **اگررده لنفوئید درگیر باشد**، به آن CLL می‌گویند.
- **اگررده میلوئید درگیر باشد**، به آن CML می‌گویند.

C) اگر T Cell و B Cellهای بالغ در مکانهای لنفاوی (غدد لنفاوی، طحال) شروع به تکثیر کنند، لنفوم ایجاد می‌شود.

در نتیجه اولین جای درگیری در لنفوم، **غدد لنفاوی، طحال** و MALT است. این سلول‌ها ممکن است وارد خون و سپس، مغز استخوان شوند. بنابراین در لنفوم در مراحل اولیه لام خون محیطی و BM سالمند، ولی بعد از مدتی، خون و مغز استخوان هم درگیر می‌شوند.

توجه: در ساختمان‌های لنفاوی انواع لنفوسیت های Bcell، Tcell و پلاسما سل وجود دارد، اگر هر کدام از این رده ها دچار تکثیر شوند ممکن است ایجاد لنفوم نماید . در کل به این دسته بیماریها، **اختلالات لنفوپرولیفراتیو** گویند که خود این اختلالات بر اساس وجود برخی سلول ها یا عدم وجود آنها به دسته های مختلف تقسیم می شود. مثلا اگر سلول های **ریداشتنبرگ** وجود داشته باشد بیماری **هوچکین** ایجاد می شود و اگر این سلول های ریداشتنبرگ دیده نشود بیماری نان هوچکین ایجاد خواهد شد .

در دیسکرازی پلاسماسل، تکثیر بیش از حد B Cellها، باعث تولید Igهای فراوان می‌شود که خود به انواع مختلف تقسیم می‌شوند. مثل MM، آمیلوئیدوز، بیماری زنجیره سنگین

در روند بلوغ Bcell و تبدیل آن به پلاسما سل، سلولی تولید می شود که به آن سلول **لنفوپلاسموسیتیک** می‌گویند که این سلول حد واسط بین Bcell بالغ مواجهه یافته با آنتی ژن و پلاسماسل می باشد و خصوصیات هر دو سلول ذکر شده را دارد. اگر این سلول ها دچار تکثیر بیش از حد شوند نوعی بیماری لنفوپرولیفراتیو بنام **ماکروگلوبینمی والدنشتروم** ایجاد می شود که علائم آن اختلاطی از علایم MM (پرسلولی BM وافزایش Igها) و علایم لنفوم (لنفادنوپاتی) می باشد.

نکته: در لنفوم اگر غدد لنفاوی و BM با هم درگیر باشند، به آن **لوسمی لنفوم می‌گویند** (چون سلول‌هایی که باعث درگیری BM شده‌اند بالغ می‌باشند). حال اگر سلول‌های درگیر کننده BM بالغ نباشند و باعث درگیری غدد لنفاوی نیز شوند، به این بیماری **لنفوم لوسمی** می‌گویند. وجه افتراق این بیماری‌ها از طریق بلوغ سلول‌ها می‌باشد.

D) بیماری‌های میلوپرولیفراتیو: در این بیماری سلول‌های رده میلوئید دچار تکثیر نابجا می‌گردند و باعث تکثیر سلول‌های بالغ می‌شود.

۱. اگر این تکثیر فقط در رده RBC صورت گیرد، ایجاد بیماری پلی سیتمی ورا می‌نماید.
۲. اگر این تکثیر باعث تولید بیش از حد پلاکت شود، ترومبوسیتوز اسانشیل ایجاد می‌کند.
۳. اگر این تکثیر در رده میلوئید اتفاق بیفتد، به نام CML شناخته می‌شود.

از آنجایی که سلولهای بالغ و پیر در طحال از بین می روند، پس با افزایش سلولهای پیر **اسپلنومگالی** ایجاد می گردد.

نکته: بیماری دیگری وجود دارد به نام **میلوفیبروز** که جزء همین دسته بیماری‌های میلوپرولیفراتیو است. این بیماری‌ها دارای خصوصیات مشترکی هستند. سلولاریتی مغز استخوان و خون محیطی بالاست، اسپلنومگالی دارند و اغلب آنها یک اختلال کروموزومی ویژه دارند.

E) MDS(میلودیسپلاستیک سندرم): در این اختلالات اشکال در maturation سلولهای رده **Myeloid** وجود دارد، یعنی سلول‌های این رده (WBC، RBC، PLT) از نظر شکل و عملکرد دچار اختلال خواهند بود (دیسپلازی دارند یعنی مثلا RBCها هسته دارند). ممکن است یک یا هر سه رده را گرفتار کند. **اما رده لنفوئید مشکل ندارد** (افتراق آن از AML در میزان سلولاریتی مغز استخوان می‌باشد، که اگر کمتر از ۲۰٪ باشد، MDS نام دارد). این بیماری ها بیشتر در افراد مسن دیده میشود.

◆ مصارف بالینی فاکتورهای رشد:

- **اریتروپویتین** در درمان کم خونی‌های ثانویه ناشی از نارسایی کلیه، شیمی‌درمانی و سندرم نارسایی مغز استخوان به کار می‌رود.

GM-CSF در بیماران **نوتروپنیک تب‌دار** مدت زمان بستری و خطر عفونت را کاهش می‌دهد و باعث بهبود پاسخ ایمنی میزبان به عفونت قارچی می‌شود.

- G-CSF جهت به حرکت در آوردن Stem cell ها به خون محیطی در افرادی که پیوند BM انجام می‌دهند مورد استفاده قرار می‌گیرد.

- **ترومبوپویتین** با تحریک تولید پلاکت در بعضی از بیماران موجب توقف تولید انتی‌بادی‌های ضد پلاکت انسانی می‌گردد. **رومی پلاستیم یک** پروتئین نوترکیب (آگونیست ترومبوپویتین) است که تزریق زیر جلدی آن در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی با واسطه ایمنی مورد تأیید قرار گرفته است. **الترومبوپاگ** آگونیست خوراکی ترومبوپویتین است.

پیوند سلول های بنیادی



فصل ۲

به دلیل اینکه تمام رده‌های سلولی از Stem cell منشا میگیرند، لذا برای درمان بیماری‌های خونی می‌توان از stem cell استفاده کرد و (SCT) Stem Cell Transplant انجام داد که در موارد زیر کاربرد دارد:

- **آنمی آپلاستیک**
- MDS
- ALL ،AML
- **تومورهای توپر: ملانوم،** RCC
- **بیماری‌های خود ایمنی (لوپوس، آمیلوئیدوز)**

از SCT معمولاً در جوانان و کسانی که امید به زندگی بالا دارند استفاده می‌شود (سن کمتر از ۵۵-۵۰ و حداکثر ۶۵ سال).
یک اندیکاسیون دیگر در بیمارانی است که بیماری آنها با دارو قابل درمان باشد.

برای انجام پیوند با یک کموتراپی قوی تمام سلولهای سرطانی و تمام سلولهای سالم کشته می‌شوند و سپس Stem cell را (که یا قبلا از خود فرد گرفته بودند یا از فرد دیگر برداشت کرده‌اند) پیوند می‌کنند.
بسته به منشاء Stem Cell نام پیوند فرق می‌کند که شامل:

۱) پیوند اتولوگ:

یعنی Stem Cellهای خود فرد، به فرد پیوند می‌شود. در افرادی کاربرد دارد که BM درگیر نیست، در **نتیجه برای لنفوم بهتر است.**

توجه: مشکل این روش **عود تومور اولیه** است، ولی مشکل رد پیوند وجود ندارد.

۲) پیوند آلوژنیک:

از فردی که بیشترین قرابت و هماهنگی HLA را با بیمار دارد (Full match)، Stem Cell را برداشت می‌کنیم (معمولاً از خویشاوندان بیمار).

در افرادی کاربرد دارد که BM درگیر است، در نتیجه برای انواع لوسمی (حاد و مزمن) و لنفومی که BM را درگیر کرده است، بهتر است. منشأ سلول‌های آلوژن از مغز استخوان خواهر یا برادر بیمار یا از بند ناف جنین است.

در این روش دو مشکل وجود دارد:

a. **رد پیوند:** سلولهای گیرنده، سلولهای دهنده (پیوندی) را پس می‌زنند (**Rejection**).

b. GVHD (Graft Versus Host Disease): یعنی Tcellهای فرد دهنده، سلولهای فرد گیرنده را تخریب می‌کنند.

نکته: احتمال موکوزیت، سیستیت هموراژیک و نارسایی پیوند در این روش وجود دارد.

GVHD: **روی سه سیستم پوست، گوارش و کبد اثر می‌کند** و دو نوع حاد و مزمن دارد. علایم در اعضای مختلف ایجاد می‌کند:

- **پوست:** پتشی پورپورای شدید، زخم‌های عمقی پوست
- **گوارش:** اسهال، عدم ترشح بزاق (به علت شوگرن)
- **کبد:** افزایش آنزیم‌ها، زردی

تریاد فوق برای GVHD تشخیصی است.

برای جلوگیری از GVHD قبل از پیوند Stem cell، ۲ کار می‌توان انجام داد:

۱- روی نمونه گرفته شده از دهنده **رادیوتراپی** اعمال می‌شود تا Tcellهای دهنده از بین بروند.

۲- روش دیگر برای جلوگیری از GVHD، کموتراپی فرد گیرنده با سیکلوسپورین پس از تجویز Stem cell است تا Tcellها فعال نشوند.

نکته: GVHD همیشه بد نیست زیرا GVHD علاوه بر تخریب سلولهای سالم، اگر سلولهای سرطانی باقی‌مانده باشد، آنها را هم از بین می‌برد، این حالت GVL (Graft Versus Leukemia) نامیده می‌شود.

هر چه GVHD شدیدتر باشد، GVL هم شدیدتر روی می‌دهد، لذا عود تومور اولیه کمتر خواهد بود. پس اگر در پیوندی GVL روی ندهد، احتمال عود تومور بالاتر خواهد بود.

۳) پیوند سینرژیک (دو قلوهای همسان):

بصورت استفاده از Stem cell در دوقلوهای تک تخمکی است که به دلیل تطابق کامل HLA دچار **رد پیوند**، GVHD **و لذا** GVL **نخواهند شد. لذا عارضه این نوع پیوند هم، عود تومور اولیه است.**

پس میزان عود توموراولیه به ترتیب شامل:

پیوند اتولوگ > پیوند سینرژیک > پیوند آلوژنیک

اما عوارض پیوند آلوژنیک بیشتر از دو نوع دیگر است.

منشاء دریافت سلولهای بنیادی (stem cell)

منشأ Stem cellها عبارتند از: B.M، خون محیطی، بند ناف نوزاد.

۱) BM: در این روش Stem cellهای خود فرد یا فرد دیگر با مشخص کردن آنتی ژن CD34 با کمک فیلترهای خاص شناسایی می‌شوند. نمونه تهیه شده از مغز استخوان، از این فیلتر رد می‌شود تا Stem Cellها جدا شوند و سپس در محیط آزمایشگاه به کمک GM-CSF این سلولهای پایه برای پیوند، تکثیر می‌شوند و پس از کموتراپی، این سلولها پیوند می‌شوند. در این روش علاوه بر stem cell، لنفوسیتهای زیادی هم برداشت می‌شود، در نتیجه احتمال **GVHD پس از پیوند (در فرم آلوژن) زیاد می‌شود.**

۲) **خون محیطی:** به فرد دهنده (برادر یا خواهر بیمار) G-CSF تزریق می‌شود و ۲ یا ۳ روز بعد توسط فیلترهای خاصی، stem cellهای خون محیطی (CD34 مثبت‌ها) برداشت می‌شوند.

در این روش، لنفوسیتهای بیشتری برداشت می‌شود، در نتیجه **احتمال GVHD مزمن بیشتر است**. همچنین در این روش میزان زمان برگشت تعداد نوتروفیل‌ها کمتر است و زمان بستری و نیاز به ترانسفوزیون نیز نسبت به روش سنتی کمتر است.

۳) **بند ناف نوزاد:** سلول‌های CD34 مثبت زیادی ندارد، برای همین بیشتر در **افراد با سن و وزن پایین (اطفال) کاربرد دارد.** ولی در این حالت یک GVL کنترل شده ایجاد خواهد شد که مفید خواهد بود. از آنجا که T cellهای جنین هنوز با آنتی ژن تماس پیدا نکرده اند و احتمال ایجاد GVHD در آن بسیار کم است.

در این روش بهبودی هماتوپوییتیک کندتر و خطر عدم گرافت بیشتر است.

برخورد با آنمی (کم خونی)

فصل ۳



تعریف آنمی طبق نظر WHO: Hb<13g/dl در مردان و <12g/dl در زنان را آنمی می‌گویند.
HCT: M=47±7%, F=42±5%

ساختار و عمل گلبول‌های قرمز طبیعی

RBCها به شکل دیسک‌هایی هستند که ۲ سطح آنها مقعر است. در نتیجه سطح تماس آنها را برای تبادل گاز به حداکثر می‌رساند. RBCها برای عبور از عروق بسیار ریز خونی، شکل خود را به اندازه‌ی کافی تغییر می‌دهند. (به کمک همکاری متقابل بین پروتئین‌های غشایی، گلیکوفورین و پروتئین‌های سیتوپلاسمی که درست زیر غشا قرار گرفته‌اند، مثل اسپکترین، انکیرین).

RBCهای بالغ، **فاقد هسته** هستند و در تمام عمر خود وابسته به پروتئین‌های درون خود هستند. حدود ۹۸ درصد پروتئین سیتوپلاسمی اریتروسیت بالغ، هموگلوبین (Hb) است. بقیه‌ی پروتئین‌ها پروتئین‌های آنزیمی هستند که برای متابولیسم بی‌هوازی و شانت هگزوز منوفسفات ضروری‌اند.

ساختمان و توزیع هموگلوبین‌های (Hb) انسانی

نام هموگلوبین	توزیع	ساختمان
A	Hb 95-98% بالغین	$\alpha2\beta2$
A2	Hb 1.5-3.5% بالغین	$\alpha2\ \delta2$
F	جنینی، Hb 0.5-1% بالغین	$\alpha2\gamma2$

ساختمان Hb: هموگلوبین تترامری متشکل از ۲ زنجیره‌ی β-like (بتا، گاما یا دلتا) است. طی دوران جنینی، هموگلوبین اصلی، نوع جنینی HbF($\alpha2\gamma2$) است. تبدیل هموگلوبین F به هموگلوبین بالغین یا HbA ($\alpha2\beta2$) در دوره‌ی حوالی تولد اتفاق می‌افتد. تا حدود سن ۴ تا ۶ ماهگی، سطح هموگلوبین جنینی (HbF) تقریبا یک درصد کل Hb می‌رسد. HbA2($\alpha2\delta2$) نوعی مینور از هموگلوبین بالغین است که حدود ۱٪ هموگلوبین بالغین را تشکیل می‌دهد.

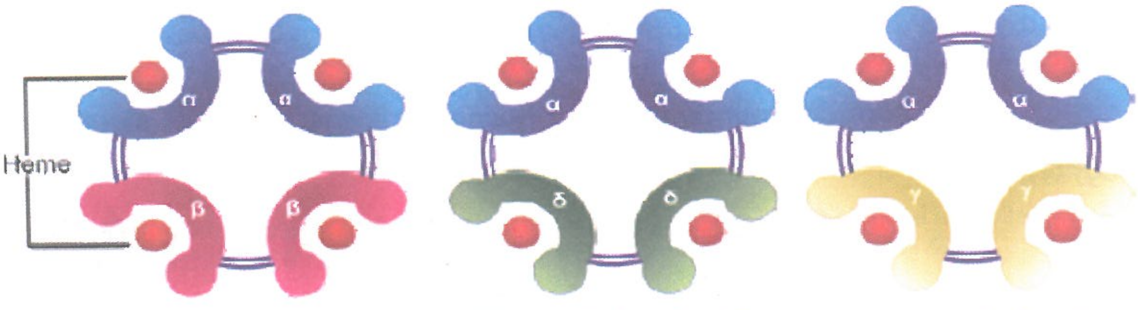
رویکرد بالینی به کم خونی

کم خونی می‌تواند نشانه‌ی کاهش تولید اریتروسیت‌ها یا از دست دادن خون یا تخریب سلولی به علت همولیز باشد.

تظاهرات بالینی

علایم کم خونی بستگی به شدت و سرعت کاهش توده RBC دارد.

- ✓ بیمارانی که **دچار خونریزی حاد و همولیز شدید** می‌شوند با علایم شوک هیپوولمیک مراجعه می‌کنند.
- ✓ **شکایت‌های معمول بیماران دچار آنمی مزمن شامل خستگی، کاهش توان فعالیت بدنی، تنگی نفس و تپش قلب است. در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری، کم خونی می‌تواند باعث تشدید علایم و درد سینه شود.**
- ✓ در معاینه، یافته‌ی اصلی کم خونی رنگ پریدگی است. ممکن است بیمار تاکیکارد و در سمع قلب هم یک سوفل واضح داشته باشد. بیمارانی که دچار همولیز شده‌اند با زردی و بزرگی طحال مراجعه می‌کنند. در هموگلوبین کمتر از ۱۰، بیمار رنگ پریده و در کمتر از ۸ کف دست سفید می‌شود.



مقایسه ساختار هموگلوبین های مختلف

رویکرد تشخیصی به آنمی

در اپروچ به آنمی باید اندکس‌های خونی را سنجید شامل:

- Hb و Hct
- MCV وMCH وMCHC
- RDW
- Retic count
- مقادیر پروفایل آهن: Fe وTIBC و Ferritin
- PBS (اسمیر خون محیطی)
- و در نهایت آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان

بررسی میزان طبیعی اندکس‌های خونی

◆ هموگلوبین و هماتوکریت:

- **مقدار نرمال** Hb: **در خانمها** ۱۳±۲g/dl **و در آقایان:** ۱۶±۲g/dl **است.**
- هنگام تولد:۱۷ ، کودک:۱۲، حاملگی: 2±12 ، **یائسگی:** 2±14

چند عامل فیزیولوژیک که بر مقدار طبیعی Hb اثر می‌گذارند، عبارتند از: سن، جنس، حاملگی، مصرف دخانیات و ارتفاع. حداکثر مقدار Hb در کسانی که در ارتفاع زندگی می‌کنند یا زیاد سیگار می‌کشند، دیده می‌شود. مقدار Hb متوسط یک نوزاد در بدو تولد ۱۷ است.

نکته: در یک **خانم حامله** میزان نرمال Hb برابر با 12±2g/dl می باشد (به علت افزایش حجم خون)

- **مقدار** Hct: معمولاً (نه همیشه) **سه** برابرمقدار Hb است.

هماتوکریت در مردان ۷±۴۷ درصد و در خانم‌ها ۵±۴۲ درصد است.

◆ MCV (Mean Corpuscular Volume):

اندازه و حجم متوسط یک RBC می‌باشد مقدار نرمال آن ۸±۹۰ fl است. (fl= فمتولیتر = 10^{-11}لیتر)

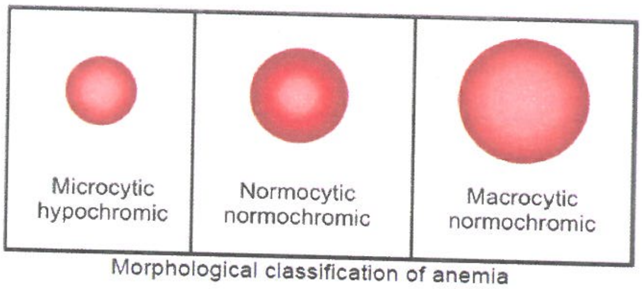
فرمول آن به صورت زیر است:

$$MCV = \frac{Hct \text{ مقدار}}{RBC \text{ تعداد}}$$

- ✓ اگر MCV< 80 **باشد،** آنمی میکروسیتیک است.
- ✓ اگر MCV> 100 **باشد،**آنمی ماکروسیتیک است.
- ✓ **اگر** MCV>110 **باشد،** آنمی مگالوبلاستیک است.

نکته: MCV بین ۱۰۰ تا ۱۱۰ شامل بیماریهای ماکروسیتیک غیرمگالوبلاستیک می‌باشد.

هیپوتیروئیدی و بیماریهای کبدی می توانند چنین علایمی ایجاد کنند، چون در زیر غشا RBC مقداری چربی رسوب می نماید.



Morphological classification of anemia

◆ MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin):

مقدار هموگلوبین متوسط موجود در یک RBC است و مقدار نرمال آن معادل Pg ۳±۳۰ است.

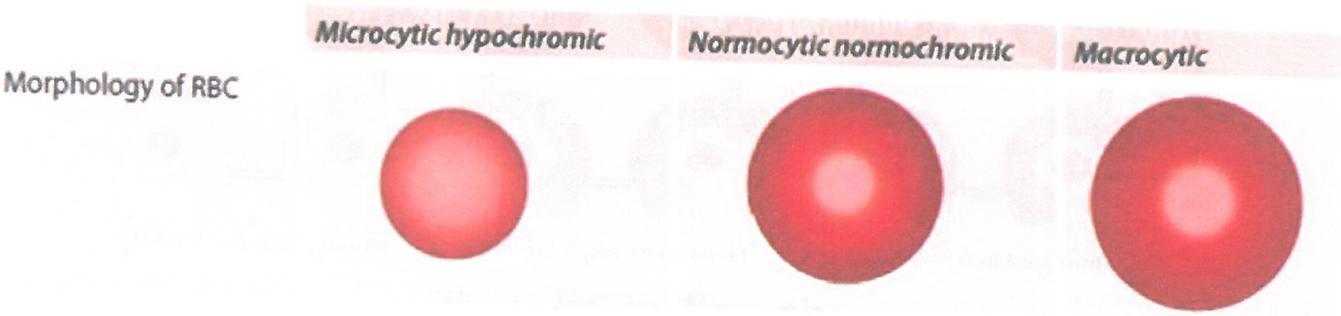
$$MCH = \frac{Hb \text{ مقدار}}{RBC \text{ تعداد}}$$

◆ MCHC

(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration):

غلظت هموگلوبین متوسط در RBC است و مقدار نرمال آن % ۲±۳۳ است.

$$MCHC = \frac{Hb}{Hct}$$



توجه: MCHC و MCH هیپو یا هیپر کرومی را مشخص می‌کند.

توجه: کاربرد MCHC در تشخیص اسفروسیتوز است که درآن Hb و MCV و MCH کم شده، ولی MCHC زیاد می‌شود.

(Red cell distribution width) RDW:

وقتی MCV بررسی می‌شود، میانگین حجم RBCها محاسبه می‌شود. ولی RDW میزان پراکندگی اندازه (حجم) RBCها را نشان می‌دهد. **هر چه این پراکندگی بیشتر باشد، یعنی سلولها اندازه‌های متفاوت تری دارند و هر چه این گستره باریک‌تر باشد، یعنی سلولها یک اندازه‌ترند،** به عبارت دیگر درجه آنیزوسیتوز را مشخص می‌کند. مقدار نرمال RDW: ۲ ± ۱۴٪ است.

یکی از راه‌های تشخیص علت میکروسیتوز، RDW است:

- ✓ هرچه RDW **بیشتر باشد،** موید این است که سلولها آنیزوسیتوز بیشتری دارند (مثل آنمی فقر آهن).
- ✓ هر چه RDW **کمتر باشد،** یعنی سلولها یک شکل ترند (تالاسمی).

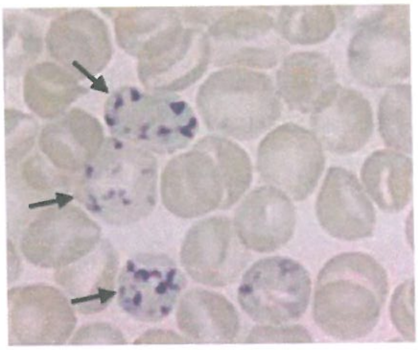
***مثال:* اگر بیماری با MCHC=17 ،MCH=21 ،MCV=65 ،Hb=7 (آنمی میکروسیتیک – هایپوکرومیک)، RDW=12% داشته باشد، احتمالاً مبتلا به تالاسمی و اگر RDW=28% داشته باشد، احتمالاً مبتلا به آنمی فقر آهن است.**

نکته: یکی دیگر از روش‌های افتراق آنمی فقر آهن و تالاسمی **تعداد RBC ها است** که در آنمی فقر آهن کمتر و در تالاسمی بیشتر است.

نکته: پوئی‌کیلوسیتوز (تغییرات شکل سلولی) مطرح کننده وجود نقص در بلوغ پیش‌سازهای RBC در BM یا قطعه قطعه شدن RBC در گردش است.

Retic count (شمارش رتیکولوسیت):

رتیکولوسیتها، RBCهایی هستند که هسته خود را از دست داده‌اند ولی هنوز **ریبوزوم** (mRNA) خود را از دست نداده‌اند. رتیکولوسیت‌هایی که از BM آزاد می‌شوند، پس از ۲۴ تا ۳۶ ساعت ریبوزوم خود را از دست داده و تبدیل به RBC بالغ می‌شوند. درصورت رنگ آمیزی **Supra vital** (که سلول را بدون کشتن آن رنگ می‌کنند) ریبوزومها به رنگ آبی یا سیاه دیده می‌شود.


رتیکولوسیت

توجه: تعداد رتیکولوسیت‌های خون **نمایان‌گر فعالیت مغز استخوان در طی ۲۴ ساعت گذشته است.**
بالا بودن تعداد رتیکولوسیت‌ها نشان می‌دهد که مغز استخوان سالم است و مواد اولیه کافی در اختیار دارد. به **طور کلی ۰/۸–۱٪ تمام RBCهای در گردش خون را رتیکولوسیت‌ها تشکیل میدهند.**

تعداد کل رتیکولوسیتها در هر میلی لیتر خون **۶۰–۵۰ هزار عدد** است.

در فرد طبیعی(با هماتوکریت ۴۵٪)، RBC طی ۴/۵ روز بالغ می‌شود (که ۳/۵ روز درBM و ۱ روز در خون محیطی طی می‌کند).

✓ **تصحیح اول شمارش Retic:** در هر فردی که دچار آنمی مزمن می شود خون رقیق است و باید این رقت خون را حذف کرد که این عمل همان first correction است و باید در تمام موارد آنمی انجام شود و به صورت زیر محاسبه می شود:

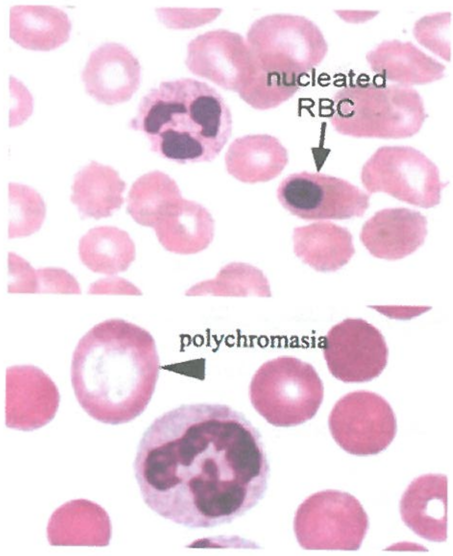
$$\text{Corrected Retic} = \text{رتیکولوسیت} \ \% \times \frac{\text{Hb بیمار}}{\text{Hb نرمال}}$$

به عنوان مثال، در مردی که دچار آنمی با رتیکولوسیت ۴٪ و Hb=۷ است، مقدار Retic count حدود ۲٪ است (مقدار Hb نرمال ۱۴ در نظر گرفته می‌شود).

✓ **تصحیح دوم شمارش Retic:** در یک آنمی مزمن به شرط سالم بودن BM رده‌های نارس‌تر هم به تدریج وارد خون محیطی می شوند. **این سلولها چون نارس‌تر هستند، لذا مدت زمان**

طولانی تری در خون محیطی باقی می مانند. این سلولها در رنگ آمیزی از رتیکولوسیت قابل افتراق نیستند، در نتیجه درصد رتیکولوسیت افزایش می‌یابد، در حالیکه برای یافتن مقدار خونسازی BM باید تنها رتیکولوسیتهای **۲۴ ساعت گذشته** محاسبه گردد، در نتیجه برای حذف این مشکل **تصحیح دوم انجام می‌شود.**

پس چه وقت تصحیح دوم انجام می‌دهیم؟ زمانی انجام می‌شود که پلی‌کرومازی **یا** nRBC (RBC **هسته‌دار**) توسط آزمایشگاه گزارش شود (پلی‌کرومازی در نتیجه رتیکولوسیت‌های نارسی هستند که زود هنگام از مغز استخوان خارج شده‌اند و در رنگ‌آمیزی گیمسا به رنگ آبی متمایل به خاکستری در می‌آیند).



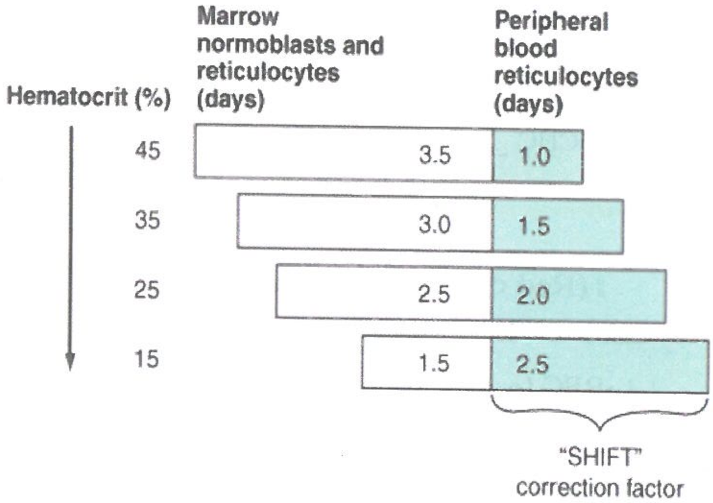
در موارد آنمی مزمن و حضور سلولهای نارس در خون محیطی، **بر اساس شدت آنمی** تنییرات زیر روی می‌دهد:

۱) **در هماتوکریت ۳۵٪**، از مدت ۴/۵ روزه بلوغ RBC، در حدود ۳ روز در BM و ۱/۵ روز در خون محیطی سپری می‌شود.

۲) **در هماتوکریت ۲۵٪**، از مدت ۴/۵ روز بلوغ RBC، حدود ۲/۵ روز در BM و ۲ روز در خون محیطی سپری می‌شود.

۳) **در هماتوکریت ۱۵٪**، از مدت ۴/۵ روز بلوغ RBC، حدود ۲ روزدر BM و ۲/۵ روز در خون محیطی سپری می‌شود.

نتیجه‌گیری: هر چه مقدار افت HCT بیشتر شود، رتیکولوسیت‌های نارس‌تری وارد خون محیطی می‌شوند و مدت بیشتری از ۲۴ ساعت لازم است تا در آنجا بالغ شوند پس برای از بین رفتن این اثر، اصلاح دوم انجام می‌شود.



چگونه تصحیح دوم را انجام می‌دهیم؟

Corrected Retic به دست آمده از اصلاح اول را، به شرط دیدن پلی کرومازی و بر اساس Hct، بر اعداد ۱/۵ یا ۲ یا ۲/۵تقسیم می‌کنیم.

حاصل این تقسیم RPI (Reticulocyte Production index) نامیده می‌شود.

[بر اساس گفته کتاب هاریسون معمولاً در صورت وجود پلی کرومازی؛ عدد اصلاح اول در **تمام موارد را بر ۲ تقسیم** می‌کنیم.]

مثال: برای مثال بالا: در Hb=۷ (Hct=۲۱) باید عدد اصلاح اول را بر ۲ تقسیم کرد که عدد حاصل برابر با ۱٪ است که موید تولید رتیکولوسیت در BM در همان روز است.

نکته: اگر در لام خون محیطی پلی‌کرومازی گزارش نشود، RPI همان عدد اصلاح اولیه است و اصلاح دوم لازم نیست.

پلی کرومازی ها: رتیکولوسیت هایی هستند که بطور زودرس از مغز استخوان در پاسخ به EPO و یا آسیب به ساختار مغز استخوان مثل فیبروز و یا ارتشاح در مغز استخوان بوسیله سلولهای بدخیم خارج شده‌اند.



اپروچ به آنمی بر اساس RPI

براساس اینکه RPI چه مقداری باشد بیماران به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱) RPI ≥ ۲/۵:

یعنی BM سالم بوده و مواد اولیه خونسازی (آهن، اسید فولیک، ویتامین B6 و B12) موجود است (لذا در این حالت نیازی به ارزیابی آهن Vit–B12 و اسید فولیک نیست)

در آنمی با RPI ≥2.5 احتمالاً از **دست دادن محیطی خون** وجود دارد که می تواند به صورت از دست دادن (loss) باشد و یا به صورت همولیز (lysis) باشد؛ مانند:خونریزی گوارشی، G6PD و غیره.

سوال: در بیماری RPI=3 است از بین اقدامات زیر انجام کدام یک در این بیمار لازم نیست؟
الف) بررسی لام خون محیطی
ب) بررسی Coombs
ج) اندازگیری مقدار Hb ادرار
د) بررسی مغز استخوان جواب: د

نکته: اگر خون از GI یا دستگاه ادراری از دست برود معمولاً RPI از ۲/۵ خیلی بالاتر نمی‌رود چرا که آهن هم دفع شده است ولی در موارد همولیز داخل عروقی یا داخل طحال RPI حتماً از ۳ بالاتر است.

۲) RPI < ۲/۵ (Maturation Disorder):

موید اختلال BM یا کمبود مواد اولیه است. لذا اقدام بعدی در این مورد اندازه گیری MCV است که می تواند بالا یا پایین یا نرمال باشد:

a) **اگر MCV پایین باشد (MCV < ۸۰)** یعنی هسته در حال رشد است، اما سیتوپلاسم رشد نمی کند (Hb **ساخته نمیشود**)، مانند:

- مراحل انتهایی (مزمن) آنمی فقر آهن (کم‌خونی شدید)
- تالاسمی‌ها
- مسمومیت با سرب

نکته: در MDF که بدلیل تجمع آهن در میتوکندریها بوجود می‌آید آنمی ماکرو و میکروسیتیک می تواند بوجود بیاید.

توجه: سیدروبلاست RBC موجود در مغز استخوان است که در میتوکندری آن، آهن بصورت نقاط قرمز در رنگ آمیزی دیده می‌شود. میزان طبیعی سیدروبلاست‌ها در حدود ۲۰٪ می‌باشد. (در آنمی فقر آهن سیدروبلاست‌ها کاهش می‌یابند).

- آنمی سیدروبلاستیک در اثر اختلال در انتقال Fe از میتوکندری به mRNA جهت سنتز Hb به وجود می‌آید و آهن در میتوکندری RBC، تجمع پیدا می‌کند و یک دلیل شایع آن MDS است.

در رنگ‌آمیزی آبی‌پروس، آهن به صورت حلقه (نقاط قرمزی که بصورت حلقه دیده می‌شود) در میتوکندری‌های اطراف هسته قرار می‌گیرد که به این حالت **رینگ سیدروبلاست** می‌گویند (مقدار نرمال ۸–۴٪ در هر HPF) . در اختلالات مادرزادی مثل حالتی که اختلال آنزیمی جهت انتقال Fe از میتوکندری به mRNA داشته باشیم به آن **آنمی سیدروبلاستیک** می‌گویند و از علل اکتسابی آن کمبود Vit B6، مسمومیت با سرب و MDS و... می‌باشد.

نکته: در بیماریهایی مثل: آنمی سیکل سل و تالاسمی ممکن است تولید رتیکولوسیت بالا باشد ولی نسبت به مقدار آنمی و هیپرپلازی مغز استخوان کمتر باشد.

- مسمومیت با آلومینیوم
- آنمی بیماریهای مزمن (در ۳۰٪موارد)

b) **اگر MCV بالا باشد (MCV >۱۰۰)** یعنی سیتوپلاسم رشد کرده، اما **هسته رشد نکرده** است و سیتوپلاسم درشت و پر رنگ است (**مگالوبلاستیک**)، مانند:

- کمبود B12
- کمبود اسید فولیک (متوتروکسات و الکل)
- داروهای مهار کننده ساخت DNA: داروهای ضد سرطان و کموتراپی و MDS
- هیپوتیروئیدی و بیماریهای کبدی (ماکروسیتیک)
- الکل ← کمبود فولات

c) **اگر MCV نرمال باشد** موید **آنمی هیپوپرولیفراتیو** است یعنی اشکال اصلی در Stem cell و رده‌های میلوئید است (نسبت هسته به سلول طبیعی است). علل آن بترتیب شیوع عبارتند از:

۱. **مراحل اولیه (کم‌خونی متوسط تا خفیف) آنمی فقر آهن**
۲. **آنمی بیماریهای مزمن (شایعترین):** نارسایی مزمن کبد و کلیه.
اختلالات غددی (آدیسون، کوشینگ)، سوءتغذیه، عفونتهای مزمن
۳. **بیماریهای درگیر کننده BM:** فیبروز و ارتشاح تومورال BM (MDS-AA)
۴. هایپوتیروئیدی
۵. Mixed Anemia

توجه: تست‌های ارزیابی در آنمی هیپوپرولیفراتیو عبارتند از:
- Fe-TIBC-Ferrittin
- BUN-Cr
- TFT-LFT
- Bone Marrow Aspiration & Biopsy

افتراق آنمی هیپوپرولیفراتیو و هیپرپرولیفراتیو

برای شناسایی اینکه یک فرد، دچار آنمی هیپوپرولیفراتیو است و افتراق آن از سایر حالات، می‌توان BM را بررسی و در آن **نسبت سلولهای میلویید به اریتروئید را پیدا کرد (M/E ratio)**

✓ **در افرادیکه Blood loss یا lysis دارند** و کمبودی از نظر مواد اولیه ندارند، نسبت M/E=1 یا حتی 1> خواهد بود، زیرا BM برای جبران، تولید RBC را افزایش داده است (**هیپرپرولیفراتیو** یا **اریتروئید هایپرپلازی**).

✓ **در گروه MCV پایین و در گروه MCV بالا،** BM پرکار است. اما سلولهای ساخته شده از BM خارج نشده و در آن لیز می شوند. این حالت را **اریتروپوئز ناموثر (Ineffective Erythropoesis)** می‌نامند در این موارد هم BM **هیپرپرولیفراتیو** است و M/E<1 است. (تالاسمی، آنمی مگالوبلاستیک)

✓ **درگروه MCV نرمال،** نسبت فوق $\frac{2-3}{1}$ است و فعالیت رده اریتروسیت کم است و BM کم کار و **هیپوپرولیفراتیو** است.

توجه: ۷۵٪ تمام موارد کم خونی‌ها **هایپوپرولیفراتیو** هستند که شایع‌ترین علت آن کمبود خفیف EPO (التهاب) و مراحل اولیه کمبود Fe می‌باشد.

نکته: بیماری‌هایی مثل Liver Disease، **آنمی آپلاستیک،** MDS **و هایپوتیروئیدی از علل MCV نرمال تا بالا هستند.**

گاهی اوقات به کمک لام خون محیطی می‌توان بیماری را تشخیص داد.

نکته: در آنمی‌های هایپوپرولیفراتیو مقدار RPI کمتر از ۲ و $M/E = 2\text{-}3/1$ ولی آنمی های همولیتیک $RPI>3+M/E=1$ می‌باشد.

نکته: در موارد خونریزی حاد مقدار RPI سریعا بالا نمی رود چون برای افزایش آن نیاز به EPO می باشد و این افزایش تا چند روز طول می کشد و به مدت ۳-۲ هفته وقت لازم است تا هموگلوبولین و RPI به حالت اولیه بر گردند و در موارد لیز خارج سلولی مثل تالاسمی چون آهن در دسترس می باشد هیپرپلازی مغز استخوان دیده می شود ولی در همولیزهای مزمن داخل رگی مثل PNH چون آهن از ادرار دفع می شود، پاسخ مغز استخوان به همولیز کم می باشد.

پلی سیتمی

تعریف: به بالا رفتن هموگلوبین از میزان طبیعی آن پلی‌سیتمی گفته می‌شود.

$Hb \geq 17mg/dl$ در مردان
$Hb \geq 15mg/dl$ در زنان

تفاوت پلی‌سیتمی و اریتروسیتوز:

با وجود آن که گاهی اوقات این دو اصطلاح یکسان در نظر گرفته می‌شوند، اما تفاوت‌هایی دارند. اریتروسیتوز در واقع به هر گونه افزایش توده سلولی گلبول‌های قرمز اطلاق می‌شود (Cell Mass) اما پلی‌سیتمی به معنی افزایش تعداد آن‌ها است (Cell Number).

نکته: هماتوکریت بالاتر از حد نرمال هم بیانگر پلی‌سیتمی است.

$Htc \geq 50\%$ در مردان
$Htc \geq 45\%$ در زنان

تشخیص‌های افتراقی:

۱. سیگار
۲. زندگی در ارتفاع بالا
۳. سابقه مصرف دیورتیک
۴. بیماری نقص قلبی مادرزادی
۵. آپنه خواب
۶. بیماری مزمن ریوی

تظاهر بالینی

بیماران دچار پلی‌سیتمی ممکن است بدون هیچ علامتی باشند و در صورت وجود علائم می‌توان آن را به افزایش توده گلبول‌های قرمز ارتباط داد.

علائم بالینی پلی‌سیتمی:

۱- سرگیجه
۲- وزوز گوش
۳- سردرد
۴- اختلال دید
۵- کبودی
۶- خونریزی بینی
۷- خونریزی GI

نشانه‌های پلی‌سیتمی:

۱. HTN
۲. PUD
۳. Digital ischemia
۴. هپاتواسپلنومگالی
۵. سندرم بودکیاری
۶. ترومبوز ورید طحالی
۷. ترومبوز ورید مزانتر
۸. سیانوز

دلایل ایجاد پلی‌سیتمی

دلایل پلی‌سیتمی به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند.

علل اولیه:

اختلال ژنتیکی افزایش پاسخ گیرنده‌های EPO به آن

علل ثانویه:

۱. بیماری ریوی
۲. ارتفاع بالا
۳. مسمومیت با CO
۴. کیست کلیوی
۵. تنگی شریان کلیوی
۶. تومور ترشح کننده EPO

در برخورد با پلی سیتمی اولین کار اندازه گیری Red cell mass می باشد که اگر در مرد بالای ۳۶ و در زن بالای ۳۲ باشد نشانه‌ی افزایش واقعی توده RBC می باشد و در قدم دوم باید مقدار EPO اندازه‌گیری شود اگر مقدار آن پایین یا غیرقابل اندازه‌گیری بود نشانه‌ی وجود P.Vera می باشد که با سنجش موتاسیون JAK_2 که در 90-95% بیماران مثبت می باشد، این بیماری تأیید می شود.

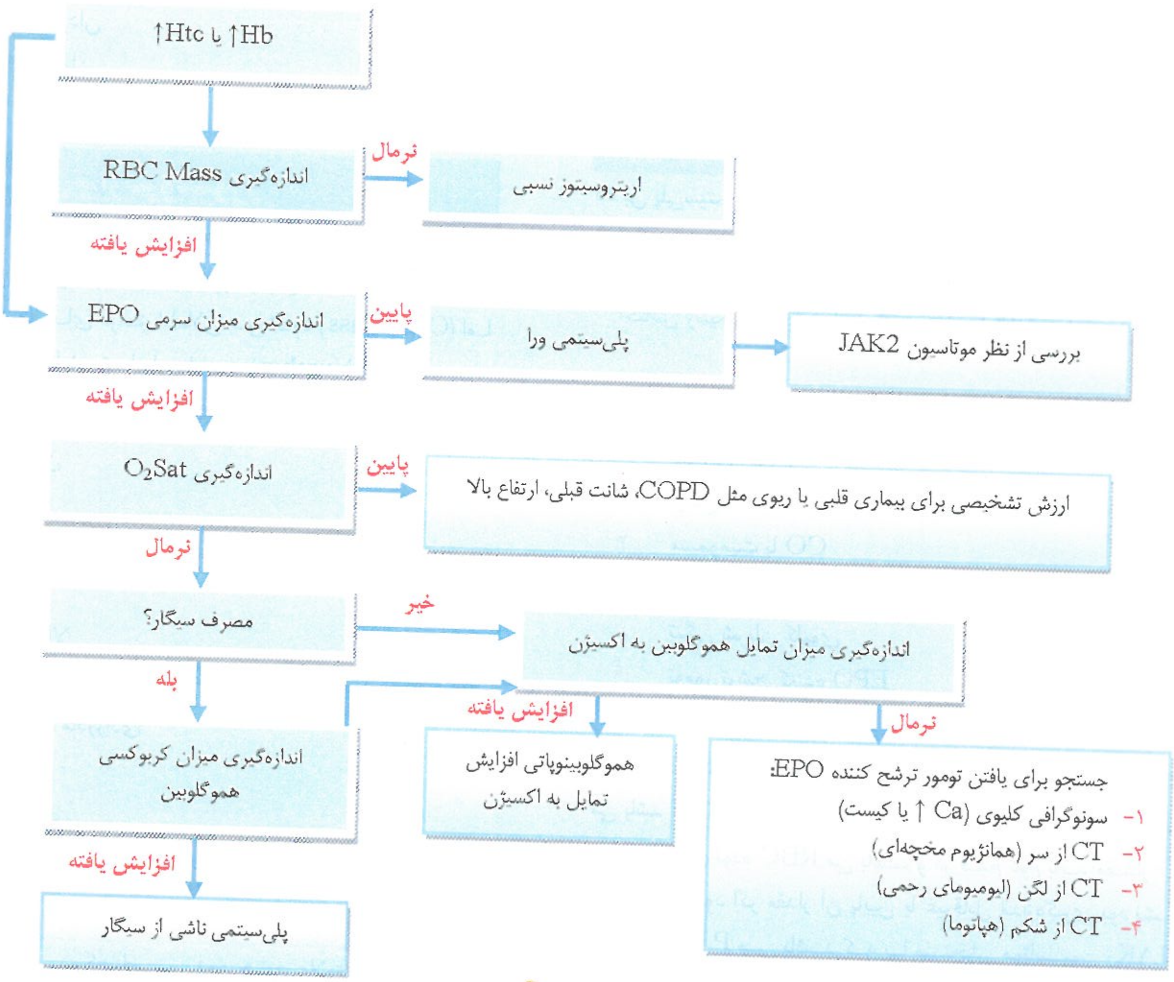
علائمی که دال بر وجود P.Vera می باشد عبارتند از:

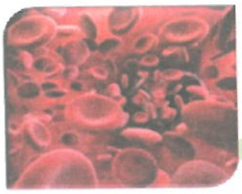
EPO پایین، طحال بزرگ، افزایش مقدار بازوفیل، ترومبوسیتوز، ظاهر پرخونی صورت، افزایش احتمال ترومبوز رگی ، خون دماغ، خارش، افزایش ریسک PUD ، سندرم بودکیاری و افزایش فشار شریان پولمونر می باشد.

در مواردی که مقدار اشباع اکسیژن کمتر از ۹۲٪ باشد مواردی مثل: زندگی در ارتفاعات ، بیماری قلبی و ریوی و سیگاری بودن مطرح می باشد و اگر فرد سیگاری نباشد و مقدار اشباع هموگلوبولین طبیعی باشد احتمال بالا بودن تمایل هموگلوبولین به اکسیژن را مطرح می کند و یا ترشح اکتوپیک EPO مطرح می باشد.

نکته: در مواردی که مقدار هماتوکریت بالاتر یا مساوی ۵۰٪ برسد ریسک ترومبوز به طور لگاریتمی افزایش می یابد.

رویکرد به پلی‌سیتمی

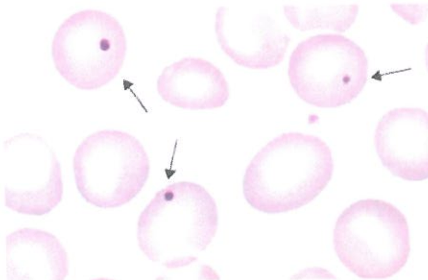




بررسی لام خون محیطی

۱) اجسام Howell jolly

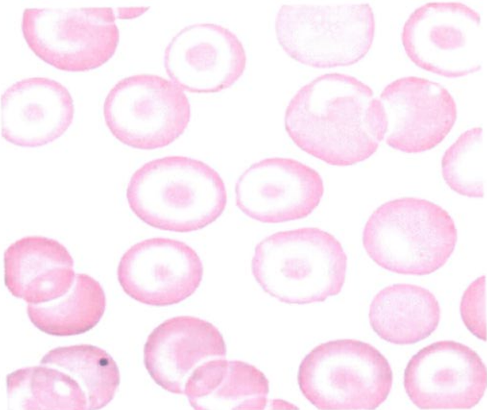
اجسام هاول ژولی عبارت است از حضور تکه‌های هسته در RBC های در گردش خون که به صورت **انکلوزیون‌های آبی‌رنگ یکنواخت** داخل RBC دیده می‌شود. در حالت طبیعی این RBCها وارد طحال شده و توسط طحال برداشته می‌شوند(pitting). **لذا در فرد دارای طحال نباید اجسام Howell Jolly را رویت کرد.** پس رویت این جسم در لام خون محیطی **نشانه فقدان طحال یا فقدان عملکرد آن است،** مانند اسپلنکتومی یا آنمی داسی شکل (اتواسپلنکتومی).



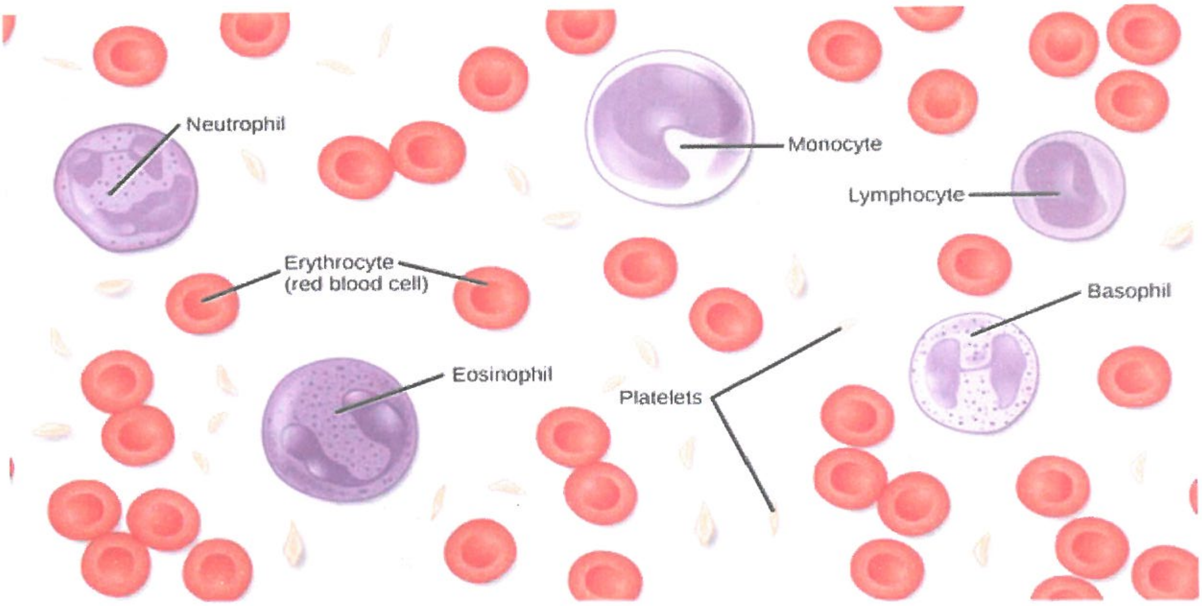
Howell-Jolly bodies.

۲) Target cell

سلول هدف یا Target با ظاهری **شبیه چشم گاو** ناشی از هموگلوبین‌های دناتوره و رسوب کرده در داخل RBC است و علل آن شامل: **تالاسمی، بیماری‌های مزمن کبدی ، آنمی داسی شکل، حتی آنمی فقر آهن، HbC، بعد از اسپلنکتومی، آبتالیپوپروتئینمی، مسمومیت با سرب یا آهن می‌باشد.**



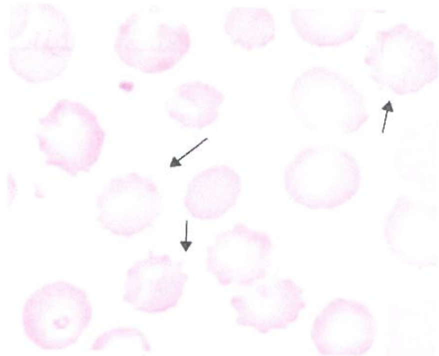
Target cells.



نمای شماتیک از لام خون محیطی نرمال

۳) Burr Cell (اکینوسیت)

سلولهایی خاردار هستند که در آنها برآمدگی‌های خار مانندی با **شکل منظم، اندازه مساوی و فاصله مساوی** از هم روی غشاء RBC ایجاد شده است. این سلول در **اورمی (CRF)** یا کمبود LCAT (لستین کلسترول آسیل ترانسفراز) دیده می‌شود. در مواردی که خون بیمار قبل از انجام آزمایش، مدت طولانی در آزمایشگاه باقی مانده است نیز ممکن است Burr cell دیده شود.

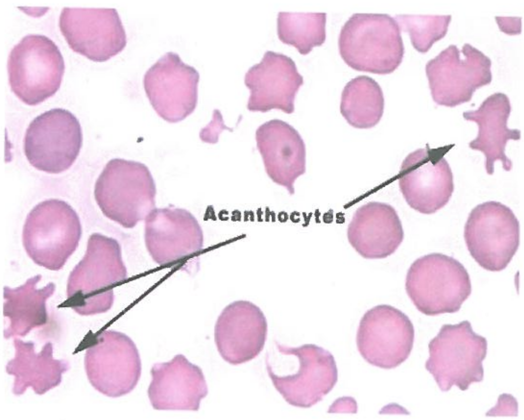

Echinocytes/burr cells.

۴) Spur Cell (آکانتوسیت)

سلولهایی با خارهای نامنظم از نظر شکل و فواصل هستند و **ویژگی نارسایی مزمن کبدی (سیروز) و آبتالیپوپروتئینمی و کمبود** LCAT است.

سایر علل آن عبارتند از:

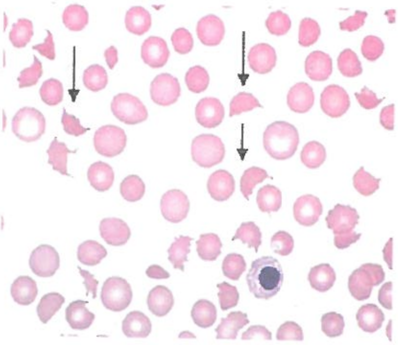
- بعد از اسپلنکتومی
- سوء تغذیه (Mal Nutration)
- سوء جذب



۵) شیستوسیت یا Fragmented RBC (Helmet Cell)

RBCهای قطعه قطعه‌ای هستند که **حداقل یک زاویه ماده در غشاء خود دارند** و اینها موید **میکروآنژیوپاتیک همولیتیک آنمیا** (MAHA) هستند که علل آن عبارتند از:

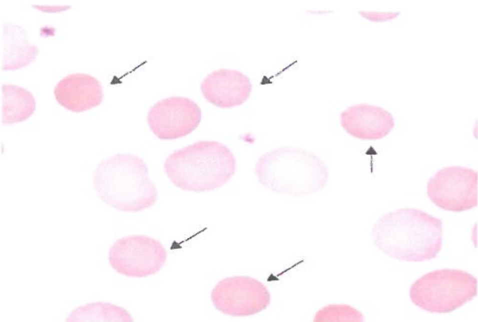
- HUS/TTP
- DIC
- پره اکلامپسی
- HELLP
- دریچه مصنوعی قلب (جسم خارجی در گردش خون)
- آدنوکارسینوم معده



۶) اسفروسیت (مهم)

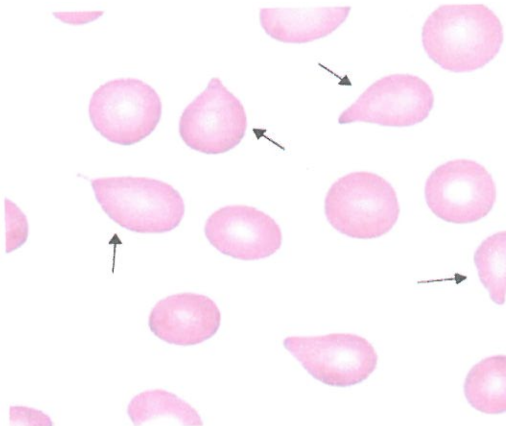
RBC ساچمه ای شکل و مدور است یعنی فرو رفتگی دو طرفه طبیعی خود را از دست داده است و **اندازه‌هایشان کوچکتر ولی توپر و گرد هستند** و سفیدی وسط RBC هم رویت نشده و یکدست قرمز دیده می‌شود علل آن عبارتند از:

- **اسفروسیتوز ارثی (شایعترین)**
- **آنمی های همولیتیک کومبس مثبت**
- **سم مار (بویژه کبری)**


Spherocytes.

۷) Tear drop RBC (قطره اشکی)

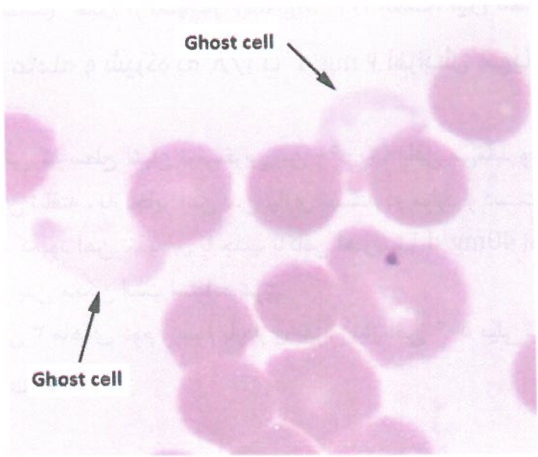
این سلولها به شکل قطره اشک بوده و موید خون سازی خارج BM اند. (EM=Extra medullary hematopoiesis) یعنی RBC در BM ساخته نشده بلکه در کبد یا طحال ساخته شده است مانند **میلوفیبروز** (MF)، میلوفتیزیس، MDS یا تالاسمی. به این حالت لکواریتروبلاستیک reaction گویند که علایم آن وجود پرونرموبلاست، سلول قطره اشکی، پرونرموسیت در خون محیطی می باشد.



Tear drop cells.

۸) GHOST Cell

RBCها تمام Hb خود را از دست داده‌اند و **فقط غشا باقی‌مانده است** که در G6PD دیده می‌شود. گاهی در مالاریا هم دیده می‌شود.





آنمی فقر آهن
Iron Deficiency Anemia (IDA)

به معنای نقص BM است که نمی‌تواند بطور مناسب در پاسخ به درجه آنمی تولید RBC را انجام دهد.

تعریف آنمی هیپوپرولیفراتیو (شایع‌ترین نوع آنمی(۷۵٪ کل آنمی‌ها)): آنمی‌هایی که با گلبول قرمز **نرموکروم نرموسیتر** همراه هستند و RPI کمتر از ۲/۵ دارند، آنمی **هایپوپرولیفراتیو** خوانده می‌شوند. این آنمی‌ها به انواع زیر تقسیم می‌شوند:

۱- **مراحل ابتدایی** IDA (پیش از ایجاد گلبول قرمز میکروستیک هایپوکروم)

۲- **التهاب حاد و مزمن** مثل بدخیمی‌ها (که شایع‌ترین نوع آنمی هایپوپرولیفراتیو می باشند.)

۳- **بیماری کلیوی مزمن←کاهش** EPO

۴- **وضعیت‌های هایپومتابولیک** (سوءتغذیه پروتئین، اختلال اندوکرین)

۵- **آسیب مغز استخوان** در اثر ارتشاح سرطان، رادیوتراپی یا بیماری های میلوفتیزیک

پس؛ آنمی فقر آهن، هم می تواند **جزو سندرم‌های هیپوپرولیفراتیو** باشد (موارد MCV نرمال که در مراحل اولیه آنمی فقر آهن روی می دهد) و **هم می تواند جزو سندرم‌های با** MCV **پایین باشد.** در هر حال به دلیل اریتروپوئز ناموثر(IE) RPI < ٪۲/۵ است.

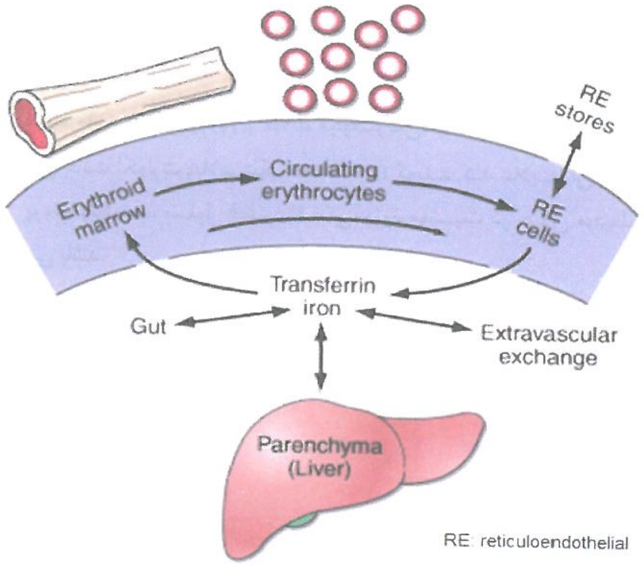
نکته: ویژگی کم خونی‌های هیپوپرولیفراتیو (غیر از IDA) پاسخ غیرطبیعی اریتروپویتین به کم خونی است.

چرخه آهن (جذب ودفع آهن) در بدن

بطور کلی آهن در بدن انسان در RBC، مغز استخوان و کبد ذخیره شده است که بیشترین مقدار آن در RBC ذخیره شده است.

Table 103-1 Body Iron Distribution

	Iron Content, mg	
	Adult Male, 80 kg	Adult Female, 60 kg
Hemoglobin	2500	1700
Myoglobin/enzymes	500	300
Transferrin iron	3	3
Iron stores	600–1000	0–300



آهن بصورت فریتین در سلول‌ها ذخیره می‌شود.

۸۰٪ مقدار آهن مورد نیاز بدن از طریق لیز RBCهای پیر در طحال و ۲۰٪ از طریق جذب از دستگاه گوارش تامین می‌شود.

بدن انسان هیچ راهی برای دفع آهن ندارد (چه گوارشی و چه ادراری). تنها راه دفع آهن از طریق قاعدگی در خانمها یا ریزش سلولهای اپی تلیالی (مو، پوست، سلولهای پرز روده و مجاری ادراری-تناسلی) است. بنابراین هموستاز آهن در سطح جذب آن اتفاق می افتد و هر چه میزان نیاز بیشتر باشد جذب آن از روده افزایش می یابد.

نکته: مقدار نیاز به آهن در یک مرد بالغ 1 mg/day و در یک خانم قبل از منوپوز 1/4 mg/day است. این مقدار در زنان حامله و شیرده به ۱/۸ تا 2 mg/d افزایش می‌یابد.

تا زمانی که سطح اشباع ترانسفرین بین ۶۰-۲۰٪ باقی می‌ماند و تولید افزایش نیافته ، به ذخایر آهن بدن نیازی نیست. در موارد از دست دادن خون، کمبود آهن تغذیه‌ای یا جذب ناکافی آهن، تا 40mg/d آهن از ذخایر بدن ممکن است استفاده شود.

در طی ۳ ماهه‌ی دوم و سوم بارداری میزان نیاز آهن ۶-۵ میلی‌گرم در روز می باشد.

جذب آهن عمدتا در بخش پروگزیمال روده باریک صورت می‌گیرد. **بیشترین مقدار جذب خوراکی آهن از قرص و شربت‌های حاوی آهن و بعد گوشت و جگر است.** مقدار جذب آهن از تخم مرغ کمتر است و **از همه کمتر جذب آهن از سبزیجات (اسفناج)** است (به دلیل وجود ترکیبات فیتات و فسفات که با آهن باند شده و باعث دفع آهن می‌شوند).

به طور کلی ازمقدار آهنی که یک مرد می‌خورد، تنها ۶٪جذب می شود، اما در یک خانم تا ۱۲٪ آهن مصرفی جذب می‌شود. در صورت وجود IDA این جذب به ۲۰٪ هم افزایش می‌یابد.

نکته: مقدار جذب آهن موجود در غذاهای مختلف سبزیجات ۰/۲، تخم مرغ ۱/۸، جگر ۱/۲.

نکات:

- ✓ **در تالاسمی‌ها مقدار جذب آهن بطور نامشخصی بالاتر از حد عادی است بنابراین در تالاسمی اضافه بار شدید آهن ایجاد می‌شود.**
- ✓ **ویتامین C** ، جذب آهن را افزایش می‌دهد اما غلات و فیتات و تانات (موجود در چای) از جذب آهن می‌کاهند.
- ✓ مصرف خوراکی آهن بصورت ساده به شدت باعث گاستریت می‌شود.
- ✓ مصرف نمک‌های قابل یونیزه آهن با غذا، جذب آن را کاهش می‌دهد.

به طور کلی در بدن متابولیسم آهن به صورت زیر است

چون آهن موجود در مواد غذایی به پروتئین متصل است، اولین ماده مورد نیاز برای جذب آهن **اسید معده** است، تا آهن را از پروتئین جدا کرده و درسطح سلول‌های جدار روده، آهن ۳ ظرفیتی(فریک) را به آهن۲ ظرفیتی (فرو) تبدیل کند توسط آنزیم Feri redac ltase .

(کسانی‌که اسید معده کم دارند باید از آهنی استفاده کنند که به هیچ ماده‌ای حتی سولفات باند نباشد مثل **شربت فروگلوبولین**).

سپس **آهن دو ظرفیتی در دئودنوم و ژژنوم** توسط گیرنده ای به نام DMT- 1 (دی والانت متال ترانسپورتر) که یک انتقال دهنده عمومی کاتیون است (می‌تواند بسیاری از املاح ۲ ظرفیتی مانند کلسیم، مس، منیزیم و آهن را به داخل سلول‌های پرز انتقال دهد)، جذب می‌شود.

(به همین دلیل است که مصرف همزمان مواد حاوی کلسیم، مس و منیزیم باعث کاهش جذب آهن و مصرف همزمان با مواد حاوی اسید باعث افزایش جذب آن می‌شود.)

هنگامی که آهن درون سلول روده قرار می‌گیرد، ممکن است به صورت **فریتین ذخیره** شده یا پس از عبور از سلول، در سطح قاعده‌ای-جانبی سلول از طریق ناقل غشایی **به نام فروپورتین** رها شده و به **ترانسفرین** پلاسما متصل گردد. در روند رها سازی، آهن توسط پروتئینی به نام Hepcidine به شکل فریک تبدیل می‌شود .

نکته: **بیشترین مقدار** TRP **روی سطح غشاء اریتروبلاست‌های در حال تکامل وجود دارد.**

نکته: ناقل فروپورتین توسط Hepcidine مهار می‌شود.

عملکرد فروپورتین به وسیله **Hepcidine** (که توسط کبد ترشح می‌شود) به صورت منفی تنظیم می‌شود (یعنی هپسیدین مهار کننده‌ی ناقل غشایی آهن است)، **بنابراین در آنمی فقر آهن سطح هپسیدین کم** و در موارد اریتروئید هایپرپلازی مثل تالاسمی حتی در شرایطی که ذخایر آهن نرمال تا بالا هستند ، جذب آهن بالا می باشد و مقدار هپسیدین بطور نامناسب پایین است و این امر سبب سرباری آهن می شود.

نکته: هر گاه بدن به آهن نیاز داشته باشد، فریتین، آهن خود را به پروتئین حاملی در خون به نام **ترانسفرین** می دهد (یعنی با تحویل آهن به آپوترانسفرین آن را به ترانسفرین تبدیل می‌کند) و سپس ترانسفرین آهن را به مناطقی که نیاز دارند مثل BM و عِضلات مخطط و کبد می‌برد (بیشترین میزان آهن بدن در RBCها می‌باشد)

دراین اعضاء مجموعه ترانسفرین و آهن توسط گیرنده‌ای به نام TRP (Transferrin receptor peptide) اندوسیتوز می‌شود. پس از اندوسیتوز آهن مجددا به فریتین متصل شده و ترانسفرین نیز مجددا وارد گردش خون شده و به سلول‌های پرز روده بر می‌گردد. **در آنمی فقر آهن سطح خونی TRP بالا است.** بالاترین سطح TRP در RBC ها وجود دارد.

ترانسفرین، ممکن است روزانه ۱۰ تا ۲۰ بار آهن را از روده به BM منتقل کند و دوباره به روده برگردد. به طور کلی **گردش آهن و ترانسفرین به مغز استخوان** و برگشت ترانسفرین به روده، **۱/۵-۱ ساعت** طول می‌کشد. در آنمی فقر آهن مدت این گردش ممکن است به ۱۵ دقیقه **کاهش** پیدا کند.

نکته: TIBC نشان دهنده میزان آهن حمل شده توسط ترانسفرین است. در واقع TIBC مقدار ظرفیت خالی ترانسفرین برای حمل آهن را نشان می‌دهد پس در آنمی فقر آهن SI کم و TIBC بالاست.

نکته: در یک فرد نرمال اگر مصرف آهن زیاد شود مقدار جذب آن کم می‌شود ولی مقدار مطلق جذب آن زیاد می‌شود مثل مواردی که مسمومیت با قرص آهن وجود دارد و این امر منجر به ایجاد آهن آزاد در خون می‌شود که بسیار سمی است.

آهن در BM در ساختمان هِم شرکت می‌کند و سپس هِم (که یک حلقه پورفیرینی است) به زنجیره گلوبولین متصل می‌شود و هموگلوبولین را به وجود می‌آورد.

پروتوپورفیرین آخرین مرحله از مرحله زنجیره گلوبین، درست قبل از اتصال به آهن است. در آنمی فقر آهن سطح **پروتوپورفیرین** در RBCها افزایش می‌یابد.

توجه: آهن اضافی بدن به آپوفریتین متصل شده به صورت فریتین در کبد، BM و به مقدار کم درخون محیطی ذخیره می‌شود. آهن موجود در فریتین در مواقع نیاز قابل استفاده است.

هرگاه میزان آهن بدن بیش از حد بالا برود، اتصال آهن به فریتین **حالت کووالانس** پیدا می‌کند که به آن **هموسیدرین** می‌گویند. هموسیدرین در قسمتهای مختلف بدن رسوب کرده و **هموسیدروز** را ایجاد می‌کند.

نکته: هایپرپلازی رده اریتروئید در مغز استخوان حتی در حضور ذخیره نرمال یا زیاد آهن بدن باعث تحریک جذب بیشتر آهن از رژیم غذایی می‌شود. مکانیسم مولکولی این عمل از طریق ترشح Erythroferone (ERFE) توسط اریتروبلاست‌ها و سرکوب هپسیدین که در پی آن است، صورت می‌گیرد.

مقادیر نرمال اندکس‌های خونی آهن

- ✓ آهن سرم: μg/dL ۵۰-۱۵۰
- ✓ TIBC: μg/dL ۳۰۰-۳۶۰
- ✓ Ferritin: در آقایان: μg/dL ۵۰-۱۰۰، در خانم‌ها: μg/dL ۲۵-۳۰
- ✓ Transferin Sat. (درصد اشباع ترانسفرین) ۲۵-۵۰٪

$$(TS = \frac{SI}{TIBC} \times 100)$$

زیر ۲۰٪ IDA است و بالای ۵۰٪ اضافه بار آهن است.

مقدار آهن ذخیره در یک مرد حدود ۱ گرم و در یک زن حدود ۳۰۰ میلی‌گرم می باشد. اگر مقدار سریتین کمتر از ۱۵ میلی‌گرم باشد، نشانه‌ی تخلیه کامل ذخایر آهن می باشد و از طرفی چون سریتین یک Acute phase reactant می باشد، در موارد التهاب مقدار آن بالا می رود ولی اگر سریتین ≥۲۰۰ باشد حتی در حضور التهاب نشانه‌ی وجود ذخایر آهن می باشد.

نکته: TS بالای ۵۰ درصد به طور قطع نشان دهنده اضافه بار آهن است.

◆ علل آنمی فقر آهن

شایعترین آنمی در دنیا، آنمی فقر آهن است و شایعترین دلیل کمبود آهن از دست دادن خون (loss) است.

بنابراین بروز فقر آهن در یک مرد بالغ یا خانم یائسه موید دفع گوارشی آن است مگر خلافش ثابت شود لذا اولین اقدام در این موارد، بررسی دستگاه گوارش است یعنی **ابتدا کولونوسکوپی انجام می شود که اگر منفی بود دستگاه گوارش فوقانی را هم باید بررسی کرد.**

سایر علل فقر آهن عبارتند از:

- **رشد سریع فرد:** شیرخواران و کودکان، بلوغ
- **بارداری بویژه سه ماهه دوم و سوم (که میزان نیاز روزانه به آهن 5-6mg افزایش می‌یابد)**

بهمین دلیل به تمام زنان باردار در کشورهای در حال توسعه تغذیه آهن توصیه می‌شود

- **خونریزی مزمن ،هیپرمنوره، اهدای خون و فلبوتومی مکرر (دفع خون بیش از 10-20ml در روز سبب کمبود آهن می‌شود)**
- **سوء تغذیه (رژیم گیاه خواری) جذب آهن موجود در غذاهای گیاهی فقط ۵-۱۰ درصد است.**
- **سوءجذب:** مثل سلیاک و کرون (بیماریهای پروگزیمال روده و ناشی از جراحی گاسترکتومی باریاتریک)
- افزایش خونسازی در طی درمان با EPO
- التهاب حاد و مزمن

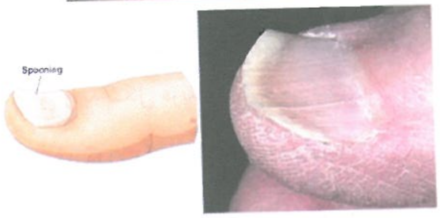
علایم بالینی IDA

ضعف، بی حالی،خستگی،رنگ پریدگی از علائم بالینی فقر آهن است.

در مراحل **مزمن** فقر آهن **شقاق گوشه لب** (cheilosis)، گلوسیت و **قاشقی شدن ناخنها** (Koilonychia) ایجاد می‌شود.

نکته: شقاق گوشه لب و گلوسیت در آنمی فقر آهن ، کمبود Vit B12 و اسید فولیک و کمبود Vit B6 نیز دیده می شود.





مراحل آزمایشگاهی آنمی فقر آهن

به طور کلی IDA از نظر علائم آزمایشگاهی ۳ مرحله دارد:

۱) بالانس منفی آهن (Negative IRON Balance):

در این مرحله نیاز بدن به آهن بیش از توانایی جذب توسط بدن است و **کمبود آهن با جابجا شدن ذخیره آهن جبران می‌شود.** در نتیجه هیچگونه تغییری درMCV و MCH ایجاد نمی‌شود (سلول‌ها نرموکروم نرموسیتراند). در این مرحله **فقط ذخایر کم شده‌اند** (ferritin< 20). **علل: خونریزی 10-20ml/d بالاتر باشد، بارداری، دوران نوزادی و بلوغ.**

نکته: در این مرحله گاهی ضعف و خستگی ایجاد می‌شود زیرا آهن برای تولید آنزیم‌های دخیل در متابولیسم مورد نیاز است.

در صورت رنگ آمیزی BM در این افراد با رنگ آمیزی **آبی پروس، مقدار ذخیره آهن BM به +1-0رسیده است.**

ممکن است مقدار TIBC کمی بالاتر از ۳۶۰ باشد ولی مقادیر **Hb ، SI, MCV, درصد اشباع ترانسفرین (T Sat) ، سیدروبلاست مغز استخوان و پروتوپورفیرین نرمال است.**

در هر مرحله با Ferritin <20 درمان جایگزینی با آهن برای پرکردن ذخایر فریتین توصیه می‌شود.

۲) Iron deficiency erythropoiesis:

با تخلیه دخایر آهن(**ذخیره‌ی آهن** B.M = صفر و15> Ferritin)، علایم کمبود آهن در اندکسهای خونی دیده می‌شود.

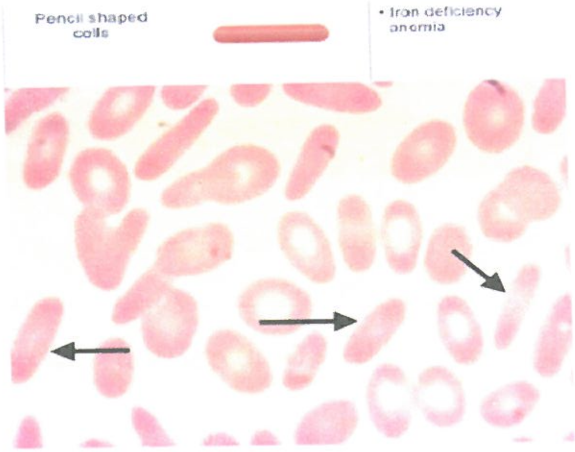
مقدار SI (آهن سرم) **کم و** TIBC **زیاد می‌شود.** T Sat **به کمتر از ۲۰٪ -۱۵٪ می‌رسد. پروتوپورفیرین** و TRP افزایش پیدا می‌کنند و درصد سیدروبلاست‌های مغز استخوان کاهش پیدا می‌کنند، **ولی مقدار Hb و تا حدی شکل RBC و MCV نرمال باقی میماند.** (اولین تغییری که در مورفولوژی RBCها اتفاق می‌افتد **کوچک شدن اندازه آنها** است). در این مرحله ممکن است رتیکولوسیت‌های هیپوکروم دیده شود.

نکته: می‌توان تا حدی میکروسیتیک بودن را در این مرحله دید.

بطور خلاصه: MCV و Hb نرمال است. ، TIBC↑، SI↓ Ferritin ↓و↓ذخایر BM.

۳) Iron deficiency anemia:

در این مرحله نه تنها ذخایر وجود ندارند، بلکه Hb و MCV نیز پائین است. در این مرحله اغلب Hb<10 است. RBCها، دچار تغییر مورفولوژی (**هیپوکروم و میکروسیتر**) هستند. در لام خون محیطی **آنیزوسیتوز**، سلولهای **Pencil like** یا **cigarette shape** و گاهی اوقات سلولهای Target رویت می‌شود.



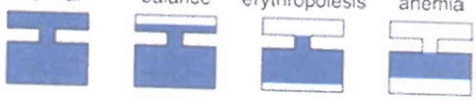
Frt↓، TIBC↑، SI↓، MCV↓، Hb↓ و ↓ ذخایر BM است. پورتوپورفیرین و TRP و RDW در این بیماران بالا و هپسیدین کاهش یافته است و TS حدود ۱۵-۱۰٪ است.

نکته: در مراحل اولیه(Hb=10-13) کاهش تکثیر سلول‌ها و در مراحل شدید (Hb=7-8) هیپرپلازی رده اریتروئید مغز استخوان روی می‌دهد.

نکته: مقدار آهن موجود در مواد غذایی با مقدار کالری موجود در آنها ارتباط دارد و تقریبا 6mg آهن در هر ۱۰۰۰ کالری وجود دارد.

توجه: در هر شرایطی که هیپرپلازی اریتروئیدی وجود داشته باشد مثل تالاسمی یا آنمی همولیتیک سطح جذب آهن بالا می‌رود.

تغییرات اندکس خونی و پروفایل آهن در آنمی فقر آهن

	Normal	Negative iron balance	Iron-deficient erythropoiesis	Iron-deficiency anemia
Iron stores / Erythron iron				
Marrow iron stores	1-3+	0-1+	0	0
Serum ferritin (μg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (μg/dL)	300-360	>360	>380	>400
SI (μg/dL)	50-150	NL	<50	<30
Saturation (%)	30-50	NL	<20	<10
Marrow sideroblasts (%)	40-60	NL	<10	<10
RBC protoporphyrin (μg/dL)	30-50	NL	>100	>200
RBC morphology	NL	NL	NL	Microcytic/ hypochromic

تشخیص آنمی فقر آهن

اندازه گیری‌های آزمایشگاهی که نشان‌دهندهٔ **کافی بودن آهن برای سنتز هموگلوبین** هستند، شامل **آهن سرم(SI)، TIBC و درصد اشباع ترانسفرین (Tsat) می باشند.**

درصد اشباع ترانسفرین با تقسیم کردن سطح آهن سرم بر TIBC (ضربدر ۱۰۰) به دست می آید. مقدار طبیعی SI=50-150μg/dl، TIBC=300-360 μg/dl و Tsat=25-50% است.

تشخیص آنمی فقر آهن توسط بررسی Retic، SI، TIBC، Ferritin، TS، protoporphyrin و TRP و لام خون محیطی داده می‌شود.

نکته: بهترین معیار برای کفایت ذخایر آهن، اندازه‌گیری Ferritin است.
مقادیر این اندکسها در آنمی فقر آهن به صورت زیر است:
SI↓، TIBC↑، T Sat ↓، Ferritin↓، TRP↑، پروتوپورفیرین↑، هپسیدین ↓، درصد سیدروبلاست‌ها ↓، MCV ↓، MCH ↓ و Hb ↓ است

◆اندازه‌گیری ذخایر آهن بدن:

آهن آزاد برای سلول‌های بدن سمی است و باید به صورت متصل باشد. درون سلول‌ها، آهن به صورت متصل به پروتئین‌هایی مانند **فریتین** یا **هموسیدرین ذخیره** می‌شود. آپوفریتین نیز به آهن فروس آزاد متصل شده و آن را به شکل فریک ذخیره می‌کند.

سطح سرمی فریتین با میزان کل ذخائر آهن بدن متناسب است، بنابراین اندازه‌گیری **سطح سرمی فریتین، راحت‌ترین تست برای تخمین ذخائر آهن بدن است.**

مقادیر طبیعی فریتین با توجه به سن و جنس فرد متغیر است. سطح سرمی فریتین در مردان بالغ بطور متوسط حدود 100μg/dL است، در حالی که در زنان بالغ بطور متوسط 30μg/dL می‌باشد. با تخلیه‌ی ذخائر آهن بدن، سطح سرمی فریتین به کمتر از 15μg/dL سقوط می‌کند.

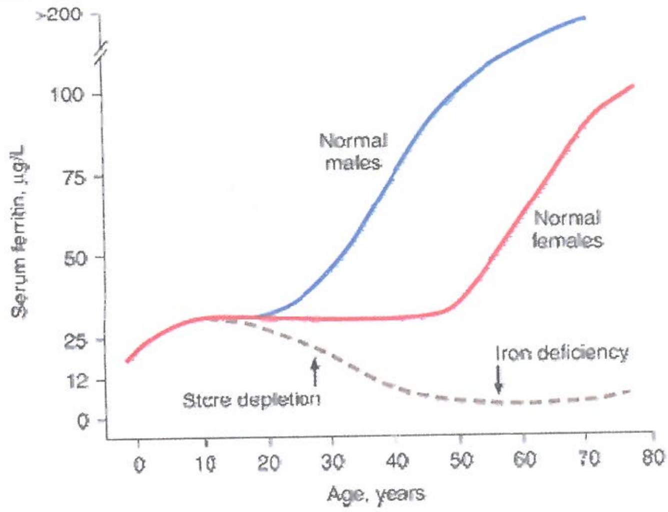
فریتین سرم <15 تقریبا همیشه تشخیص فقدان ذخائر آهن را در بدن مسجل می‌کند.

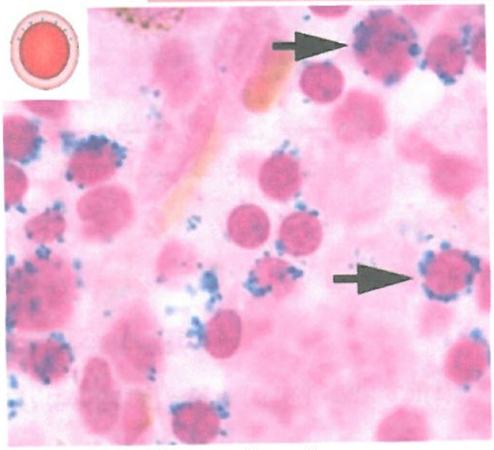
فریتین یک واکنش‌گر فاز حاد نیز هست و در صورت وجود التهابات حاد یا مزمن می تواند تا چند برابر سطح پایه خود افزایش پیدا کند.

به عنوان یک قانون، **بالاتر بودن فریتین سرم از ۲۰۰ μg/dl تشخیص فقر آهن را رد می‌کند.**

[در پاراگراف بالا واحدهای اندکس‌های آهن در کتاب هاریسون میکروگرم بر لیتر ذکر شده که به نظر ویراستار صحیح نمی‌باشد و درست آن میکروگرم بر دسی‌لیتر می‌باشد.]

بطور خلاصه: **فریتین** جزء پروتئینهای فاز حاد (APR) است یعنی در التهاب سطح آن بالا می‌رود، ولی:
- اگر Ferritin > 200 بود،حتما کمبود آهن نداریم.
- اگر Ferritin < 15 بود، حتما کمبود آهن داریم
- مقادیر 15< Ferritin < 100 افتراق‌دهنده نیستند.





سیدروبلاست حلقوی در مغز استخوان

◆ بررسی ذخایر آهن مغز استخوان:

اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین نسبت به رنگ‌آمیزی آهن مغز استخوان، **شاخص بهتری** برای نشان دادن افزایش بار آهن بدن می‌باشد.

برای بررسی وجود ذخایر آهن یا آهن موجود در گلبول‌های قرمز در حال تکامل، می توان **گسترهٔ مغز استخوان** یا بیوپسی آن را رنگ‌آمیزی کرد. آهن ذخیره شده به صورت فریتین یا هموسیدرین است.

(هموسیدرین همان آهن موجود در فریتین است با این تفاوت که به علت تغییر نوع پیوندهای آهن، قابل تبادل نمی باشد و می تواند در ارگانها رسوب نماید).

به طور معمول در اسمیر مغز استخوان که برای مشاهده آهن رنگ‌آمیزی می‌شود، ۴۰-۲۰٪ اریتروبلاست‌های در حال تکامل، گرانول‌های قابل مشاهده فریتین در سیتوپلاسم خود دارند که به آنها **سیدروبلاست** گفته می‌شود.

این گرانول‌ها، آهن مازاد بر مقدار مورد نیاز برای تولید هموگلوبین را نشان می‌دهند. در **کاهش ذخایر آهن** BM **تعداد اندکی سیدروبلاست وجود دارند** (یا اصلا وجود ندارند).

نکته: در **سندروم‌های میلودیسپلاستیک**، عملکرد میتوکندری دچار اختلال شده و تجمع آهن در میتوکندری به صورت گردنبندی در اطراف هسته ظاهر می‌شود که به این سلول‌ها **سیدروبلاست حلقه‌دار** (Ringed sideroblast) می‌گویند.

توجه: **ارزش T Sat (اشباع ترانسفرین) در این است که:**

- در آنمی فقر آهن $T\ sat < 20\%$ است.
- اگر $T\ sat > 50\%$ باشد، به نفع هموکروماتوز اولیه یا ثانویه است (فریتین بالای ۱۰۰۰ – ۵۰۰ هم مطرح کننده همین تشخیص است).

◆ سطح پروتوپورفیرین RBC:

پروتوپورفیرین، یک ماده‌ی واسطه‌ای در مسیر تولید هِم می‌باشد. وقتی که تولید هِم دچار اشکال می‌شود مثلا طی فقر آهن، **پروتوپورفیرین درون RBC تجمع پیدا می‌کند**. مقدار این ماده در RBC بطور طبیعی کمتر از $30\mu g/dL$ می‌باشد. در موارد کمبود آهن، **افزایش** آن به مقادیر بیش از $100\mu g/dL$ مشاهده می‌شود.

نکته: شایع‌ترین علل افزایش سطح پروتوپورفیرین RBC کمبود آهن و مسمومیت با سرب هستند.

سطح سرمی پروتئین گیرنده‌ی ترانسفرین

RBCها بیشترین تعداد گیرنده ترانسفرین (TRP) را در بین سلول‌های بدن دارند.

در دو حالت سطح TRP سرم **افزایش** می‌یابد:

۱- پلی‌سیتمی
۲- کمبود مطلق آهن

نکته: مقدار TRP طبیعی، $4\text{-}9\mu g/L$ است و به همراه فریتین سرم در افتراق IDA و آنمی ناشی از التهاب مزمن مفید است.

تشخیص‌های افتراقی

علل منجر به آنمی هیپوکروم میکروسیتر (با RPI < ۲/۵ ٪) عبارتند از:

- فقر آهن
- تالاسمی
- آنمی سیدروبلاستیک
- آنمی بیماریهای مزمن (در ۳۰-۲۵٪ موارد)
- مسمومیت با سرب

سرب از اتصال آهن به حلقه پروتوپورفیرین جلوگیری می‌کند.

بنابراین مسمومیت با سرب تمام علائم آنمی فقر آهن را ایجاد می‌کند مانند MCV و MCH پائین و سطح پروتوپورفیرین بالا می‌رود. آنمی بیماری‌های مزمن عمدتاً (در ۷۰٪ موارد) نرموکروم ونرموسیتر است. ممکن است در ۳۰-۲۵٪ موارد MCV، MCH در آن پائین باشد و افتراقش از آنمی فقر آهن مشکل باشد.

افتراق علل فوق از آنمی فقر آهن به صورت زیر است:

◆ تالاسمی:

راحت‌ترین راه افتراق تالاسمی از IDA، اندازه‌گیری سطح سرمی آهن است.

سطح طبیعی یا بالای آهن سرم و اشباع ترانسفرین مشخصه تالاسمی است. همچنین سطح هپسیدین در این بیماران بالاست، در الکتروفورز Hb سطح Hb A_2 بالا است. **اگر بیمار هم تالاسمی مینور و هم آنمی فقر آهن داشته باشد، حتی الکتروفورز Hb هم نمی‌تواند به افتراق این دو کمک کند،** چرا که فقر آهن، سطح Hb A_2 را کاهش می‌دهد. در این موارد ۲ ماه به بیمار آهن می‌دهیم و سپس اندکس‌های خونی آهن و الکتروفورز Hb را تکرار می‌کنیم (Trial therapy).

بیماران دچار تالاسمی به علت از بین رفتن RBCها در طحال معمولا **اسپلنومگالی** دارند.

افراد پیر و بالای ۶۵ سال دچار حالتی تحت عنوان **التهاب پیری** می‌شوند که باعث آنمی می‌شود. در این حالت افزایش ساتیوکاین‌های التهابی باعث کاهش سطح Hb می‌شود و میزان EPO در محدوده نرمال است؛ در حالی که باید به دلیل کمخونی و افزایش مقاومت سلولی به EPO افزایش یابد.

◆ سندرم‌های میلودیسپلاستیک:

در این سندرم‌ها که آنمی سیدروبلاستیک ایجاد می‌کنند، اندکسهای خونی نرمالند ولی آهن سرمی نرمال تا بالاست.

در آنمی سیدروبلاستیک آهن از میتوکندری به حلقه پروتوپورفیرین منتقل نمی‌شود. این آنمی ممکن است ارثی یا اکتسابی باشد.

◆ آنمی بیماریهای التهابی مزمن:

در این آنمی، به علت بالا بودن سیتوکاینهای التهابی، ترشح EPO کم یا EPO ترشح شده غیر موثر است پس میزان آزاد شدن آهن از ترانسفرین و فریتین کم می‌شود .

به عبارتی **ذخایر آهن و BM این افراد بالاست** اما قادر به آزاد کردن آهن نیستند لذا **فریتین بالا بوده** و مقدار TIBC وSI در آنها پایین است.

نکته: بهترین تست برای افتراق IDA از آنمی بیماریهای مزمن اندازه‌گیری فریتین است.

آنمی بیماری مزمن	آنمی سیدروبلاست	تالاسمی	آنمی فقر آهن	شاخص‌های آزمایشگاهی
طبیعی گاهی میکرو/ هایپو	متغیر	میکرو/ هیپو با سلول هدف	میکرو/ هیپو	لام محیطی
↓	N تا ↑	N تا ↑	↓	SI
↓	N	N	↑	TIBC
↓	N تا ↑	N تا ↑	↓	T sat (اشباع ترانسفرین)
↑	N تا ↑	N تا ↑	↓	Ferritin
N	N	Abnormal*	N	الگوی Hb

* در بتا تالاسمی غیرطبیعی است ولی در آلفا تالاسمی ممکن است نرمال باشد.

درمان آنمی فقر آهن

شدت و علت کم‌خونی فقر آهن، رویکرد درمانی مناسب را تعیین می‌کند:

۱- **اگر آنمی به دلیل از دست دادن حاد خون باشد،** در صورت ناپایداری همودینامیک (هیپوولمی)، بهترین کار **تزریق خون** است.

هر واحد packed cell در حدود 250 mg آهن دو ظرفیتی خالص دارد (هر سی سی خون، 1mg آهن دارد). اما در بیماران IDA مزمن چون حجم خون پایین نمی‌باشد (حتی بعضی موارد حجم خون بصورت جبرانی بالاست) و نیز برای اجتناب از عوارض ترانسفوزیون، سعی می‌کنیم از تزریق خون استفاده ننمائیم، مگر در موارد خاص.

۲- در بیماران بی‌علامت که کم‌خونی اثبات شده ناشی از فقر آهن دارند، **بهترین روش ، درمانِ خوراکی است.**

قرص فروس سولفات ۳۲۵ میلی گرمی است و حدود ۶۵-۶۰ میلی گرم آهن المنتال دارد.

برای اینکه 200mg عنصر آهن در روز دریافت کند باید بیمار حداقل باید روزانه ۴-۳ قرص بخورد. بهتر است قرص آهن با معده خالی خورده شود (زیرا غذا ممکن است موجب مهار جذب آهن شود). **برای جذب شدن آهن خوراکی نیاز به اسید معده است** تا بتواند آهن را از بنیانهای سولفات آزاد کند. لذا در هر موردی که منجر به آکلریدری در بیمار شده باشد (مانند گاسترکتومی یا آنمی پرنیشز) باید **ترکیبات آهن آزاد یا با گلوکونات** آن را تجویز کرد. ترکیبات مورد استفاده عمدتا به صورت الگزیر یا شربت‌اند.

نکته: در یک فرد مسن علامت دار دچار آنمی شدید فقر آهن به همراه نا پایداری قلبی- عروقی نیاز به تجویز PC وجود دارد.

نکته مهم: پس از اصلاح Hb ، باید ۱۲-۶ ماه درمان ادامه داده شود تا ذخایر (به میزان حداقل ۱-۰/۵ گرم) پر شوند.

توجه: اولین علامت بهبودی در طی درمان، احساس خوب بودن (well being) طی یکی دو روز اول است که ناشی از **تقویت آنزیمهای نیازمند به آهن** است.

◆ پاسخ به درمان:

رتیکولوسیتوز ۷-۴ روز بعد ازمصرف آهن روی می دهد و در روز ۱۲-۱۰ به حد اکثر مقدار خود می رسد که نشانه **پاسخ به درمان است.** سپس بعد از گذشت ۳-۲ ماه Hb، و بعد از آن MCV نرمال می‌شود.

> **سوال:** فرد مبتلا به فقر آهن با retic=1.5%، ۲ هفته بعد از مصرف آهن با retic=15% مراجعه کرده است. اقدام بعدی چیست؟ **پاسخ:** درمان را ادامه می‌دهیم.

◆ شکست درمان:

شایعترین دلیل شکست درمان خوراکی، **عدم مصرف دارو توسط بیمار است** زیرا عوارض جانبی زیادی دارد مثل دیس پپسی، تهوع، استفراغ، یبوست، درد شکم و مدفوع سیاه می‌دهد. در صورت ایجاد ناراحتی گوارشی اقدامات زیر کمک کننده‌اند:

۱. مصرف دوزهای پائین آهن
۲. استفاده از فرآورده‌های آهسته رهش

علت دیگر شکست درمان خوراکی، سوء جذب و یا تشخیص نادرست بیماری است.

نکته: یکی از علل شکست درمان از دست دادن مقادیر زیاد و مداوم خون است.

برای بررسی سوء جذب آهن، **تست تحمل آهن** (Iron Tolerance test) انجام می‌شود. در این تست دو قرص آهن به بیمار با معده خالی داده می‌شود و آهن سرم در عرض ۳-۲ ساعت بعد اندازه‌گیری می‌شود، اگر جذب آهن طبیعی باشد باید SI به میزان 100µg/dl افزایش یابد.

◆ اندیکاسیون‌های تجویز آهن تزریقی:

در افراد زیر از فرم تزریقی وریدی آهن استفاده می شود:

۱. GI loss **به صورت مداوم** (مثلا در آنژیودیسپلازی که اتلاف آهن بیش از جذب است یا هیپرمنوره)
۲. **عدم تحمل فرم خوراکی آهن**
۳. **سوءجذب مثل سلیاک آهن**
۴. **نیاز نسبتا حاد آهن مثل خونریزی GI یا قاعدگی شدید**
۵. CRF : شایعترین دلیل آنمی در CRF کمبود اریتروپویتین است و دومین عامل شایع، کمبود آهن است. به این دلیل در افراد دچار CRF هر هفته Venofer **یا سوکروز آهن (آهن وریدی) همراه Eprex (EPO) تزریقی) تجویز می‌شود.**

۶. مواردی که نیاز به تزریق EPO وجود دارد.

آمپول‌های Gectofer، فرم **عضلانی** آهن تزریقی است.
آمپول‌های venofer یا **ferrlecit** (گلوکونات فریک سدیم وریدی) که به صورت **انفوزیون IV** تجویز می شوند. به ندرت آنافیلاکسی می‌دهند و به ندرت سبب تب خفیف، آرترالژی و بثورات جلدی می‌شوند که قابل برگشت‌اند.

دو روش برای استفاده از آهن تزریقی وجود دارد:

۱- تجویز کل دوز مورد نیاز + حداقل 500mg ذخیره آهن
۲- دادن دوزهای اندک مکرر در یک دوره طولانی (رایج در مراکز دیالیز)

نکته مهم: ترکیبات جدید آهن تزریقی که وارد بازار شده‌اند دارای عوارض کمتر هستند و میزان آهن در دسترس بیشتری برای بدن فراهم می‌کنند.

لیست داروهای تزریقی جدید:

۱) Ferumoxytol
۲) Sodium Ferric Gluconate
۳) Low Molecular Weight (LMW) Iron Dextran:
بهترین فرم آهن تزریقی با تأیید FDA که با نام تجاری Infed در بازار موجود است.
۴) Ferric Carboxymaltose (Injectafer)

نکته جدید: در هر بار تزریق LMW Dextran حدود 1500mg آهن در دسترس بدن قرار می‌گیرد. در حالی که این مقدار برای سایر ترکیبات پایین‌تر است.

◆ محاسبه آهن مورد نیاز:

به صورت زیر است:

(Hb بیمار - ۱۵) × وزن × 2.3 = مقدار آهن لازم برای جبران آنمی

برای جبران ذخایر به عدد به دست آمده از فرمول فوق، ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم، آهن اضافه می‌شود. مقدار بدست آمده از فرمول بالا فقط برای اصلاح آنمی بیمار کافی است. این فرمول فقط برای فرم وریدی استفاده می‌شود.

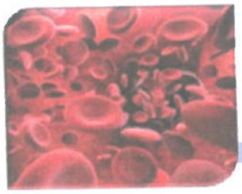
توجه: در تزریق داخل وریدی دکستران آهن، نگرانی در مورد خطر بروز واکنش آنافیلاکسی همیشه وجود دارد . در صورت وجود سابقه بروز آلرژی‌های متعدد یا سابقه بروز واکنش آلرژیک نسبت به دکستران (در مصرف دکستران آهن) احتمال بروز واکنش شبه آنافیلاکتیک بیشتر است.

علائم عمومی آلرژی به آهن که **چندین روز پس از انفوزیون دوزهای بالای آهن** پدیدار می‌شوند ممکن است شامل درد مفاصل، بثورات پوستی و تب خفیف باشند. بروز این علائم استفاده مجدد از فرآورده‌های تزریقی آهن را در بیمار **ممنوع نمی‌کند.**

نکته: در صورت حساسیت نسبت به دکستران آهن، می‌توان بیمار را بصورت مطمئن با گلوکونات آهن درمان کرد.

در صورتی که تزریق دوزهای بالای دکستران آهن ضرورت داشته باشد (بیش از 100mg)، فرآورده‌های آهن باید در محلول D/W ۵٪ یا NaCL ۰/۹٪ رقیق شود. سپس محلول آهن را می‌توان طی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه انفوزیون نمود. توصیه می‌شود ابتدا یک دوز آزمایشی (۲۵mg) از فرآورده‌ی تزریقی آهن تجویز شود. اگر در اوایل انفوزیون محلول آهن، درد قفسه سینه، خس خس، افت فشار خون یا سایر تظاهرات سیستمیک روی دهد، انفوزیون محلول باید بلافاصله قطع شود.

اختلالات همراه با آنمی های هیپوپرولیفراتیو



فصل ۶

به جز آنمی فقر آهن اختلالات همراه با آنمی هیپوپرولیفراتیو عبارتند از:

۱- آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن (CDA)

۲- بیماری کلیوی

۳- کمبود تغذیه‌ای و اندوکرین (حالات هیپومتابولیک)

۴- آسیب مغز استخوان (BM)

درسه مورد اول، مقدار اریتروپوئیتین اندوژن با توجه به مقدار آنمی ناکافی است، ولی در **آسیب BM ، اغلب مقدار EPO بالاست.**

آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن (CDA)

بیماری های مزمن مثل التهاب‌های مزمن، عفونت و سرطان‌ها هستند که علت اصلی آنمی در آنها افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی است که **مانع تحویل آهن** (علیرغم کافی بودن ذخایر آن) به BM می‌شوند. مهمترین تشخیص افتراقی را با IDA دارد.

یافته‌های آزمایشگاهی در آنمی بیماری‌های مزمن عبارت است از:

Fe=Low, TIBC=Low, Ferritn=NL-high(تا سه برابر)
BM=Hypoproliferative, T Sat%=15-20%
Protopurphyrine=High

نکته: در آنمی بیماری مزمن اشکال اصلی، عدم جداسازی آهن از ذخایر آن است.

در فردی که دچار یک بیماری مزمن است مقدار سایتوکاین‌های التهابی زیاد است. (TNF-α, IL-1). IL-1 از ترشح EPO جلوگیری کرده و تولید INF γ را تحریک می‌کند. INF γ هم منجر به سرکوب BM می‌شود. TNFα باعث افزایش INF β و به دنبال آن سرکوب فعالیت BM می‌شود.

در موارد التهاب مقدار ترشح هپسیدین افزایش می یابد.

تشخیص: بهترین راه افتراق IDA از آنمی بیماری‌های مزمن (CDA) اندازه‌گیری سطح فریتین سرم است که در شرایط التهاب تا سه برابر هم می‌تواند بالا برود.

نکته: در آنمیCDA با کاهش خفیف تا متوسط طول عمر RBCها تشدید می‌شود.

نکته: در موارد التهاب مزمن فرآیند کلی سبب کاهش تولید RBC، کاهش طول عمر RBC و اختلال در متابولیسم آهن می‌شود.

شدت و نوع آنمی در CDA: بستگی به نوع عفونت یا التهاب دارد، برای مثال: اغلب آنمی‌های مرتبط با **سرطان، نرموکروم نرموسیتیک** هستند ولی در **آرتریت روماتوئید مزمن یا TB** اغلب **هیپوکروم میکروسیتیک** هستند و در هر دو مورد BM هیپوپرولیفراتیو است و این نشانه میزان در دسترس بودن آهن است. سطح سرمی آهن با شاخص‌های RBC هماهنگی دارد.

نکته: در برخی بیماری‌های مزمن ممکن است همزمان **خونریزی مزمن و در نتیجه کمبود آهن** هم وجود داشته باشد که در این شرایط برای رد کردن کمبود مطلق آهن، می‌توان **رنگ آمیزی و آسپیراسیون BM** انجام داد. با تجویز آهن، جزء فقر آهن اصلاح می‌شود ولی جزء التهابی بدون تغییر می‌ماند و Hb نرمال نمی‌شود.

در اکثر بیماران آنمی‌های خفیف قابل تحمل هستند ولی درحضور بیماری‌های قلبی- عروقی ممکن است آنمی متوسط (Hb=۱۰-۱۱) هم باعث آنژین، عدم تحمل ورزش و تنگی تنفس شود.

نکته: آنمی همراه با عفونت یا التهاب حاد اغلب خفیف است و در طی ۲-۱ روز مقدار Hb می‌تواند gr ۳ تا ۲ کاهش یابد که **علت اصلی آن لیز RBCهای پیر است.**

آنمی ناشی از بیماری کلیوی

در CRF آنمی شدید تا متوسط است و شدت آن با درجه نارسائی کلیوی ارتباط دارد.

علل آنمی در CRF:

۱- **کمبود** EPO

۲- **کمبود آهن بدلیل اتلاف خون در موارد دیالیز مزمن**

۳- **کاهش عمر** RBC

تشخیص: در آنمی ناشی از بیماری مزمن کلیوی معمولاً **اغلب سطح Fe، TIBC و فریتین نرمال هستند.** (اما اگر تحت همودیالیز مزمن باشند به علت از دست دادن خون در طی دیالیز ممکن است دچار فقر آهن شوند.)

در نارسائی مزمن کلیه اغلب RBCها، **نرموکروم و نرموسیتیک** هستند و **رتیکولوسیت‌ها** کاهش یافته‌اند.

نکات:

- در نارسائی حاد کلیه ارتباط بین آنمی و عملکرد کلیه ضعیفتر است. یعنی نبود آنمی به نفع نارسایی حاد کلیه است اما در صورت وجودآنمی ARF یا CRF هر دو مطرح است.
- در HUS (حتی علی‌رغم نارسایی کلیوی نیازمند دیالیز)، میزان اریتروپوئز در پاسخ به همولیز افزایش پیدا می‌کند.
- **در بیماری کلیه پلی‌کیستیک بخصوص در نوع AD میزان کمبود اریتروپویتین** نسبت به نارسایی کلیه **کمتر** است (میزان EPO در کلیه پلی کیستیک نه تنها پایین نیست بلکه ممکن است بالاتر از سطح طبیعی هم باشد). برعکس؛ **در دیابت یا مولتیپل میلوم میزان کمبود اریتروپویتین** نسبت به سطح نارسائی کلیوی شدیدتر است.(یعنی به علت کاهش شدیدتر EPO در دیابت، RA و MM ، آنمی شدیدتری ایجاد می شود چون در این موارد فیبروز BM ایجاد میشود. در حالی که ممکن است Cr افزایش شدیدی نداشته باشد)

پس نتیجه ای که می توان گرفت این است که در آنمی ناشی از کلیه پلی کیستیک تجویز EPO برای اصلاح آنمی خیلی سودمند نیست در حالی که در DM و MM و RA تجویز EPO ممکن است پاسخ قابل ملاحظه ای در اصلاح آنمی بیمار ایجاد نماید.

به طور کلی در هر شرایطی که نسبت اریتروئید به میلوئید افزایش پیدا کرده باشد تزریق EPO اثر چندانی نخواهد داشت.

آنمی در حالات هیپومتابولیک

۱- در گرسنگی طولانی مدت خصوصا همراه با کمبود پروتئین (ماراسموس) و در **هیپوتیروئیدی** بدلیل کم شدن متابولیسم بدن و نیاز به اکسیژن ترشح EPO از کلیه‌ها کاهش یافته و منجر به آنمی هیپوپرولیفراتیو **خفیف تا متوسط** می‌شوند. در ماراسموس ممکن است کم‌خونی به علت از دست رفتن حجم مخفی بماند و پس از بهبود تغذیه‌ای آشکار شود.

۲- اختلالات اندوکرین: تستوسترون و استروئیدهای آنابولیک باعث افزایش اریتروپوئز می‌شوند بنابراین **در مردان، هیپوگنادیسم یا تجویز استروژن، اریتروپوئز را کاهش می‌دهد.** در حالی که در مصرف هورمون‌های جنسی مثل ناندرولون و دانازول حجم خون افزایش می‌یابد

کمبود هورمون‌های هیپوفیزی هم می‌تواند آنمی خفیف ایجاد کند.

آنمی در **آدیسون شدیدتر** است ولی اغلب بدلیل وجود هیپوولمی ، مخفی می‌ماند و پس از تجویز هیدروکورتیزون و مایع ممکن است Hb به سرعت افت کند به حدی که گاه نیاز به تزریق خون پیدا می‌کنند.

علت آنمی خفیف در **هیپرپاراتیروئیدی**، کاهش تولید EPO بدلیل اثر **هیپرکلسمی** (و به مقدار کمتر، اختلال در تکثیر سلول‌های خونساز در BM) است.

آنمی ناشی از بیماری‌های کبدی

در افراد الکلیک شایع است.

علل: آنمی در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی:

۱- کاهش عمر RBC

۲- تولید ناکافی EPO

۳- کمبود های تغذیه‌ای (مخصوصا در بیماران الکلی)

نکته: Spur cell (آکانتوسیت) و استوماتوسیت **در اختلالات کبدی (سیروز) دیده می‌شود** (بعلت تجمع بیش از اندازه کلسترول در غشاء ناشی از کمبود LCAT)، در حالی که در اورمی در لام خون محیطی Burr cell دیده می‌شود.

توجه: در بیماران مزمن خونی اغلب سعی می‌کنیم خون تزریق نشود.

آنمی در سنین بالا : در یک سوم موارد علت این آنمی ها مشخص نمی شود و در این موارد مقدار آهن ، B12 ، فولات ، سطح سیتوکین‌ها و هپسیدین نرمال می باشند. با بالا رفتن سن مقدار EPO بطور طبیعی کمی بالاتر می رود.

درمان آنمی‌های هیپوپرولیفراتیو

۱- رفع عامل زمینه‌ای اغلب با رفع علت اصلی، آنمی هم بر طرف می‌شود ولی در برخی موارد علت اولیه قابل درمان نمی‌باشد مثل CRF، سرطان و یا بیماری‌های مزمن التهابی که **در این شرایط می‌توان از تزریق خون یا EPO برای موارد علامتدار استفاده کرد.**

۲- تزریق Packed cell : در صورتی که بیمار اختلالات همزمان قلبی– عروقی یا ریوی نداشته باشد، **Hb بالای ۷-۸g/dL را تحمل می‌کند**، ولی وقتی بیماری همزمان وجود داشته باشد باید Hb بالای ۱۱ حفظ شود. **هر یک واحد، Packed cell مقدار Hb را ۱gr/dL و مقدار HCT را ۳٪ بالا می‌برد.** یعنی در فردی که

همزمان با مشکل قلبی، هموگلوبین ۷g/dL دارد باید ۴ واحد Packed cell تزریق نمود که معادل 1000mg آهن است، به همین دلیل این بیماران در دراز مدت دچار Iron over load می‌گردند.

در کل تزریق زیاد خون یا عوارض و مرگ و میر بیشتر خصوصا در واحدهای ICU همراه است لذا توصیه می‌شود در غیاب هیپوکسی بافتی تا حدامکان تزریق خون انجام نشود.

توجه: در بیماران مزمن خونی اغلب سعی می‌کنیم خون تزریق نشود.

۳- اریتروپویتین (EPO): در مواردی که سطح EPO خون پایین است، مفید می‌باشد. در CRF دوز معمول آن 50-150U/Kg سه بار در هفته بصورت وریدی است. اگر مقدار آهن کافی باشد در طی ۶-۴ هفته Hb به 10-12gr می‌رسد و تا ۹۰٪ بیماران CRF به آن پاسخ می‌دهند.

EPO در کم خونی‌های ناشی از CKD و التهاب مزمن که سطح EPO پایین است مفید است.

علل مقاومت به EPO در موارد CKD:

- وجود عفونت
- کمبود آهن (شایعترین علت)
- مسمومیت با آلومینیوم
- هیپرپاراتیروئیدی (به علت فیبروز)

نکات:

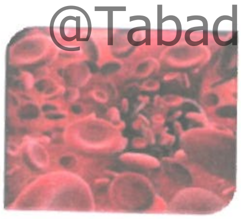
- در هنگام عفونت بهتر است تجویز EPO قطع شود و تا درمان مناسب عفونت، آنمی با تجویز خون اصلاح شود. (چون Epo میزان پاسخ بدن به آنتی‌بیوتیک‌ها را می‌کاهد و در ضمن آهن موردنیاز سایر میکروارگانیسم‌ها را فراهم می‌آورد، پس رشد میکروب‌ها افزایش می‌یابد.)
- فرم‌های طولانی اثر EPO مانند Darbepoetin alfa نیمه عمر تا ۴-۳ برابر بالاتر از خون دارد و می‌توان از دوزهای هفتگی یا یک هفته در میان استفاده کرد. اما فرمی که در حال حاضر بیشتر استفاده می شود فرم Eprex است
- در بیماران مبتلا به سرطان دوز EPO تا ۳۰۰ واحد بر کیلوگرم است سه باردر هفته که در ۶۰٪ موارد مؤثر است.

نکته: احتمال دارد بدنبال تجویز EPO پس از کموتراپی خطر ترومبوآمبولی و پیشرفت تومور گاهی اوقات رخ دهد.

تشخیص علت کم خونی ناشی از کاهش تولید گلبول‌های قرمز

آزمون‌ها	کمبود آهن	التهاب	بیماری کلیوی	وضعیت‌های با متابولیسم پایین
کم خونی	خفیف تا شدید	خفیف	خفیف تا شدید	خفیف
MCV(fL)	۹۰-۶۰	۹۰-۸۰	۹۰	۹۰
شکل سلول‌ها	نورمو-میکروسیتیک	نورموسیتیک	نورموسیتیک	نورموسیتیک
SI	<۳۰	<۵۰	طبیعی	طبیعی
TIBC	>۳۶۰	<۳۰۰	طبیعی	طبیعی
اشباع (٪)	<۱۰	۲۰-۱۰	طبیعی	طبیعی
فریتین سرم (μg/L)	<۱۵	۲۰۰-۳۰	۱۵۰-۱۱۵	طبیعی
ذخایر آهن	صفر	+۴-۲	+۴-۱	طبیعی

اختلالات هموگلوبولین



اختلالات هموگلوبولین یا کمی است یا کیفی.

ویژگی‌های هموگلوبین انسان

Hb از چهار زنجیره گلوبین تشکیل شده است. هر زنجیره دارای یک گروه هم (Heme) بوده، که دارای یک حلقه پروتوپورفیرین IX حاوی Fe^{+2} است. هر جزء Heme به یک مولکول اکسیژن متصل می‌شود. بنابراین هر مولکول Hb می‌تواند چهار مولکول اکسیژن را حمل کند.

ساخت Hb از هفته ۶ پس از لقاح آغاز می شود به صورت Hb پورتلندو گاور، در هفته ۱۶-۱۰ تبدیل به HbF می‌شود و در حدود هفته ۳۸ تقریبا همه هموگلوبین به صورت HbA وجود دارد.

◆ انواع Hb پس از تولد:

ژن تولید کننده Hb از طریق کروموزوم های ۱۱ و ۱۶ از والد منتقل می شود. ژن زنجیره γ, δ, β روی کروموزوم ۱۱ و ژن زنجیره α روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد. از ترکیب شدن زنجیره α با هر یک از زنجیره های فوق ۳ نوع Hb ایجاد خواهد شد که عبارتند از:

در کل دوران جنینی و بزرگسالی نیاز به زنجیره آلفا وجود دارد ولی بتا برای جنین لازم ندارد.

- ✓ $HbA = \alpha 2\ \beta 2$
- ✓ $HbF = \alpha 2 \gamma 2$
- ✓ $HbA2 = \alpha 2\ \delta 2$

○ اگر **چهار زنجیره کنار هم باشند**، کاملا حالت محلول و سیال در داخل RBC دارند، ولی گلوبین‌های آزاد و جفت نشده، نامحلول هستند و سبب ایجاد انکلوزیون می‌شوند.

با تجمع زنجیره های نامحلول در سیتوپلاسم و غشا RBC، غشا انعطاف پذیری خود را از دست داده و حین عبور از طحال پاره شده و آنمی همولیتیک کومبس منفی در بیماران ایجاد خواهد شد. هر چه مقدار این زنجیره های نامحلول بیشتر باشد میزان لیز RBC ها هم بیشتر می شود وHbکاهش یافته و آنمی هیپوکروم میکروسیتر ایجاد می شود.

◆ عوامل مؤثر بر اتصال اکسیژن به Hb:

۱- **اثر Bohr یا مقدار PH: درمحیط اسیدی میل ترکیبی Hb به اکسیژن کمتر می‌شود.**

۲- **افزایش سطح 2,3BPG** ← کاهش میل اتصال به O2. HbA میل ترکیبی بالاتری به 2,3BPG دارد، بنابراین میل جدا شدن O_2 بیشتر است، ولی HbF میل ترکیبی کمی به 2,3BPG دارد و جدا شدن از اکسیژن پایین‌تر است. یعنی affinity هموگلوبولین F از HbA بالاتر است.

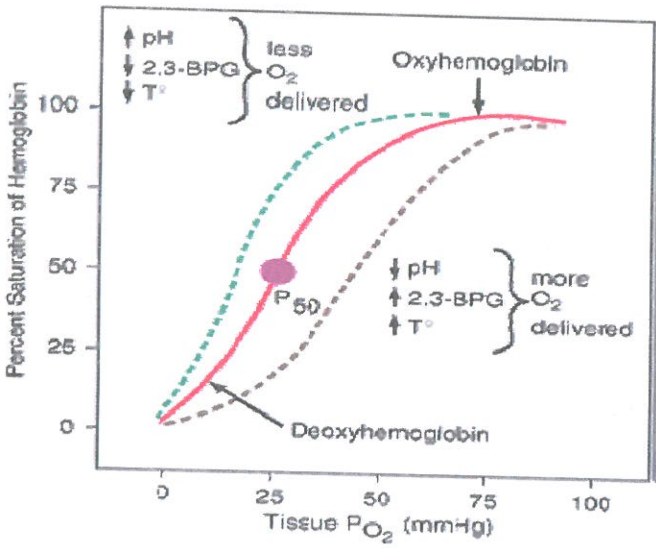
۳- **بالا رفتن درجه حرارت و افزایش مقدار CO_2:** سبب کاهش اتصال اکسیژن به Hb می‌شود.

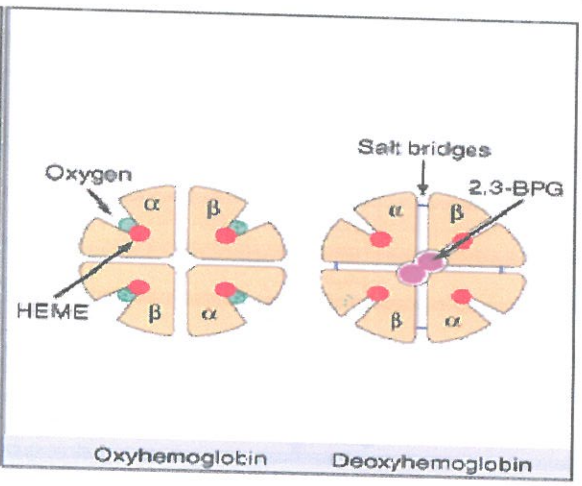
نکته: از بین این عوامل **اثر Bohr مهمترین تعدیل کننده** می‌باشد.

○ در **فشارهای پایینِ اکسیژن**، تترامر هموگلوبین کاملا از اکسیژن جدا می‌شود و با افزایش فشار اکسیژن، میزان اتصال با افزایش ناگهانی در شیب منحنی، بالاتر می‌رود، یعنی هر چه اکسیژن بیشتری متصل شود، میل ترکیبی Hb به اکسیژن هم بیشتر می‌شود.

نکته: در شرایط معمول اغلب انجام الکتروفورز Hb در PH=8.6 انجام می‌شود که یک روش ساده جهت غربالگری اولیه است ولی در مواردی که نیاز به پیدا کردن واریانت‌های نادرتر وجود دارد از روش الکتروفورز به ژل آگار در PH=6.1 استفاده می‌شود.

نکته: مقدار HbA_2 در بتاتالاسمی افزایش و در آنمی فقر آهن کاهش می‌یابد.





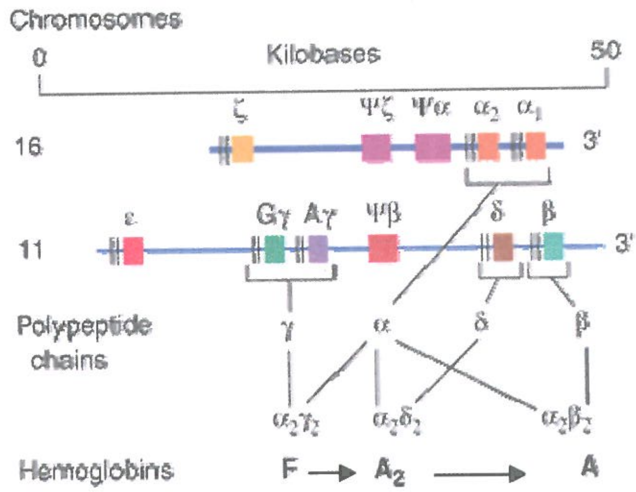
◆ هموگلوبین جنینی:

در دوران جنینی از هفته ۱۱–۱۰ تولید HbF غالب می‌شود، از هفته ۳۰، تولید HbA آغاز می‌شود و در هفته ۳۸ بارداری، تقریبا فقط HbA (نوع بالغین) ساخته می‌شود. بنابراین **در دوران جنینی نیاز به زنجیره بتا وجود ندارد.**

علایم کمبود زنجیره بتا تا قبل از سن ۹–۳ ماهگی (سنی که HbA بطور عمده جایگزین HbF می‌شود) تظاهر پیدا نمی‌کند، در حالی که در همان دوران جنینی می‌توان علایم کمبود زنجیره آلفا را دید.

تعدادی از سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید بنام F-Cell یک مجموعه کوچکی را در BM حفظ می‌کنند و قابلیت تولید HbF را حفظ می‌کنند. **به همین دلیل در موارد استرس شدیدِ BM مانند:**

۱- آنمی‌های همولیتیک، تالاسمی یا آنمی داسی شکل و غیره و ۲- پس از پیوند BM و یا ۳- حین کموتراپی، ساخت HbF بالاتر می‌رود (از این خاصیت در درمان آنمی داسی‌شکل با تجویز **هیدروکسی اوره** استفاده می‌کنند تا تولید HbF که فاقد زنجیره بتا است، بالاتر برود).



انواع اختلالات Hb

اختلالات Hb را به پنج گروه تقسیم می‌کنند:

۱) **Structural Hemoglobinopathy**

(**هموگلوبینوپاتی‌های ساختمانی**): اینها بدلیل **تغییر در توالی** اسیدهای آمینه Hb ایجاد می‌شوند، مانند آنمی داسی شکل، افزایش یا کاهش میل ترکیبی Hb به اکسیژن، هموگلوبولین‌های ناپایدار و یا مت‌هموگلوبولین. اختلال Hb به صورت Codominant منتقل می‌شوند.

۲) **سندرم‌های تالاسمیک:** که بدلیل جهش، تولید یا ترجمه mRNA گلوبولین مختل می‌شود و تولید زنجیره‌ها کاهش می‌یابد، مثل تالاسمی‌های آلفا و بتا. و عدم تعادل در تولید هر یک از این زنجیره‌ها سبب تخریب زودرس RBC می شوند.

۳) **واریانت‌های هموگلوبولین تالاسمیک:** که در واقع ترکیبی از دو فرم اول و دوم هستند، یعنی توالی اسیدهای آمینه تغییر کرده و ساخت mRNA هم مختل شده است، مثل HbE، Hb Constant Spring، Hb Lepore

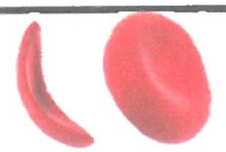
نکته: انتقال صفات هموگلوبینوپاتی بصورت Co-dominant است، یعنی اختلالات جداگانه هر والد، هر دو می‌تواند به فرزندان منتقل شود، مثل وجود همزمان تالاسمی مینور و آنمی داسی شکل در یک فرد.

۴) **Hereditary persistence of fetal Hb (HPFH)** که ساخت HbF تا دوران بزرگسالی کماکان ادامه می‌یابد. این اختلال فقط با آنمی خفیف تظاهر می‌یابد که حتی نیاز به درمان ندارد.

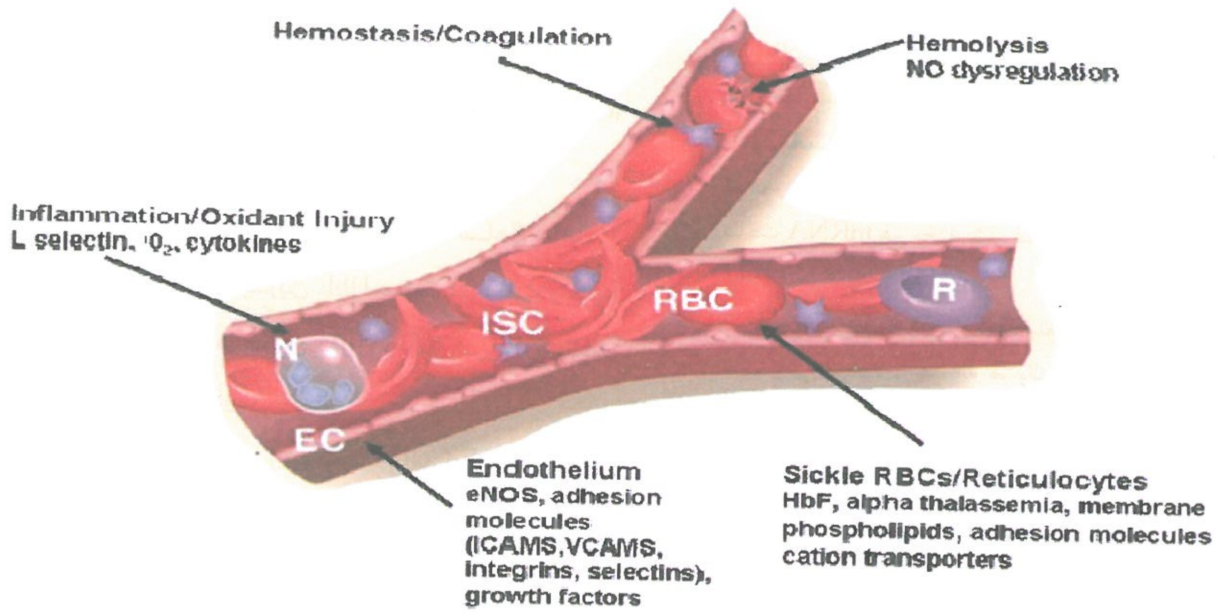
۵) **هموگلوبینوپاتی‌های اکتسابی:** مثل ساخت مت‌هموگلوبولین در مواجهه با سموم و یا سنتز مقادیر بالای HbF در پره‌لوکمی‌ها، کموتراپی و دیسپلازی مغز استخوان و یا تولید HbH در اریترولوکمی (AML-M6) و میلودیسپلازی و یا تالاسمی آلفا در اختلالات میلوپرولیفراتیو.

نکته: کودکان مبتلا به تالاسمی آلفا به عفونت با پلاسمودیوم ویواکس غیر کشنده حساسیت بیشتری دارند، ولی به پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم هستند.

سندرم‌های سلول داسی (Sickle cell syndromes)



در هموگلوبینوپاتی داسی شکل در اسید آمینه ششم از زنجیره بتا، **اسیدگلوتامیک به والین** تغییر یافته است ($\beta^{6GLU\rightarrow Val}$). در اثر این تغییر، در شرایط هیپوکسمی، Hb بطور برگشت‌پذیر پلیمریزه شده و یک شبکه ژلاتینی را تشکیل می‌دهد و باعث سفت شدن غشاء RBC و خروج K و ورود Ca به داخل سلول و دهیدراتاسیون سلول می‌شود. RBCهای تغییر شکل یافته **انعطاف پذیری خود را از دست می‌دهند** و غشاء آنها چسبناک می‌شود (خصوصا رتیکولوسیت‌ها) و روی هم خوابیدن RBC ها باعث انسداد ونول‌های کوچک می‌شوند



بدین ترتیب باعث **انسداد عروق کوچک** و نیز لیز شدن RBC ها می‌شوند که این لیز در طحال صورت می‌گیرد. در انسداد مویرگ‌ها حملات ایسکمیک دردناک و انفارکتوس طحال، CNS، کبد، کلیه، استخوان و ریه ایجاد می‌شود.

تظاهرات بالینی آنمی داسی شکل

۱) **اغلب بیماران آنمی همولیتیک** Hct= ٪۱۵-۳۰ و **رتیکولوسیتوز شدید دارند** (هر چه رتیکولوسیتوز شدیدتر باشد، میزان چسبندگی هم زیادتر است). اغلب گرانولوسیتوز خصوصا در دوران بحران و عفونت وجود دارد.

نکته: آنمی سلول داسی شکل یک آنمی **نرموکروم نرموسیتیک** می‌باشد.

۲) Painfull Crisis: **شایعترین تظاهر بیماری است و بدلیل انسداد عروق در بافت همبند و عضلانی اسکلتی ایجاد می‌شود.**

شدت و تواتر آن متغیر است. می‌تواند از **چند ساعت تا دو هفته** متغیر باشد. اگر بیش از سه بار در سال رخ دهد، بدلیل اختلال در عملکرد اعضا با افزایش مرگ و میر همراه است.

نکته: واسطه‌های التهابی و پلاکت‌ها در شروع و تشدید حملات از این دست نقش دارند.

در طی حملات، **درد، تندرنس، تب، تاکی‌کاردی و اضطراب رخ می‌دهد.** علل آغازگر آن شامل: **عفونت، تب، ورزش شدید، اضطراب، تغییرات ناگهانی دما (فصول گرم)، هیپوکسی و مواد حاجب هایپرتونیک می‌باشد.**

در سیکل سل‌های هموزیگوت که هر دو زنجیره بتا مشکل دارد، در اثر انسدادهای مکرر عروقی و بروز انفارکتوس، **اغلب در ظرف ۳۶-۱۸ ماه از تولد طحال انفارکته شده** (اتواسپلنکتومی) و کودک را مستعد عفونتهای ارگانیسم های کپسولدار خصوصا **پنوموکوک** می‌کند.

۳) Splenic sequestration: نادر بوده و در **اوایل کودکی** دیده می‌شود. **بدلیل انسداد وریدهای خروجی** امکان دارد حجم زیادی از خون در طحال بدام افتد بنابراین طحال بزرگ و دردناک شده و در موارد شدید **نیاز به انتقال خون و یا اسپلنکتومی** وجود دارد.

***سوال:* کودکی مبتلا به سیکل سل آنمی همراه با درد شدید شکم در LUQ مراجعه نموده است. در معاینه طحال به دست می‌خورد و بسیار تندر است. هموگلوبین بیمار طی یک هفته از ۱۱ به ۷ تقلیل یافته است. اولین اقدام درمانی کدام است؟**

***پاسخ:* تجویز اکسیژن و هیدراتاسیون ودر موارد شدید انتقال خون یا اسپلنکتومی (درمان اصلی)**

۴) **Acute chest syndrome:** در این کریز بیماران درد قفسه سینه، تاکی‌پنه، تب، سرفه، کاهش SaO_2 و ارتشاح ریوی دارند.

علت ایجاد آن داسی شدن Insitu گلبول‌های قرمز و به دام افتادن RBCها در عروق ریز ریه است.

شایعترین اختلال زمینه ای یا همزمان با این سندرم، **انفارکتوس ریه و پنومونی** است.

علائم می‌تواند شبیه ARDS، پنومونی، آمبولی ریه یا ایسکمی میوکارد باشد. **شایعترین علت سندرم قفسه سینه حاد عفونت** است، بنابراین آنتی‌بیوتیک جزء اصلی درمان می‌باشد.

نکته: با افت SaO_2 احتمال داسی شدن زیادتر می‌شود. هر چه تعداد دفعات این سندرم زیادتر شود، احتمال بالا رفتن فشار خون ریوی و در نتیجه Pulmonary HTN و کورپولمونل و هر چه تعداد حملات بالاتر باشد، مرگ و میر زیادتر می‌شود.

بیماران مبتلا به حملات مکرر یا شدید به حمایت **تعویض خون در تمام طول زندگی** نیاز دارند.



۵) **سایر علائم SCA:**

- **انسداد عروق شبکیه** ← خونریزی، ایجاد عروق جدید و دکولمان
- **پاپیلری نکروز کلیه** ← کاهش قدرت تغلیظ ادرار (Iso sthenuria)، نارسایی کلیه
- **ایسکمی استخوان و مفاصل** ← نکروز آسپتیک خصوصا در ران و بازو، آرتروپاتی مزمن، استئومیلیت سالمونلایی
- Hand–foot syndrome ← انفارکت دردناک انگشتان و داکتیلیت



نکته: داکتیلیت در موارد زیر دیده می شود: آنمی سلول داسی شکل، نقرس، اسپوندیلوآرتروپاتی ها (رایتر، پسوریازیس، AS)

- **سکته مغزی در کودکان** ← که در سن پایین نوع **ترومبوتیک** شیوع زیادتری دارد. در بالغین سکته مغزی شیوع کمتری دارد و اغلب هموراژیک است. چون در بالغین به علت تنگی عروق، نئوواسکولاریزاسیون ایجاد شده است و این عروق جدید به علت مقاومت کم زودتر پاره می‌شوند.

درمان CVA چه در کودکان و چه در بالغین Blood exchange است.

در SCA و واسکولوپاتی CNS، اختلالات رفتاری شناختی کودکان و بالغین دیده می‌شود.

نکته: **اگر کودکی حتی یک بار در طول عمر دچار حوادث مغزی شود باید به مدت ۵–۳ سال تحت Blood exchange قرار گیرد** و در نهایت تحت درمان هیدروکسی اوره قرار بگیرند.

بیماران دارای سابقه‌ی CVA، در خطر بالاتری از نظر وقوع حملات مکرر قرار داشته و به **پایش مداوم با استفاده از اندازه‌گیری فلوی کاروتید توسط داپلر نیاز دارند.**

- **پریاپیسم:** که بدلیل انسداد وریدهای خروجی است و می‌تواند ناتوانی جنسی دائمی دهد. (نیاز به Blood exchange دارد)
- **زخم‌های مزمن پوستی** خصوصا درناحیه مچ پا که بدلیل ایسکمی و اضافه شدن عفونت است.

نکته: در آنمی سلول داسی شکل به علت استرس وارد شده به BM، میزان HbF افزایش می‌یابد که این به نفع بیمار است.

در مواردی که Sickle thalassemia و یا HbE و داسی شدن باهم وجود دارد، علائم خفیفتر است، که علت **آن تولید سایر هموگلوبولین‌های فاقد زنجیره بتا می‌باشد.** در HbSC نیز علائم بالینی و همولیز خفیفتر است ولی **رتینوپاتی و نکروز آسپتیک استخوان شایعتر است.**

انواع بالینی هموگلوبینوپاتی داسی شکل

۱) فرم هموزیگوت Sickle cell (HBSS):

این بیماران دچار علایم بالینی و **آنمی نرموکروم و نرموسیتر** می باشد. علت کاهش Hb بیمار لیز می باشد. در این بیماران HbA وجود ندارد اما ممکن است HbF دیده شود.

نکته: هر چه میزان HbF بالاتر باشد وضعیت بالینی بیمار بهتر است.

۲) Sickle cell trait (صفت سلول داسی شکل)

در صفت سلول داسی شکل، درصد هموگلوبین S/A، 40/60 است.

یعنی ۴۰٪ گلبول های قرمز بیمار حاوی HbS (معیوب) می باشد در حالی که ۶۰٪ گلبول ها HbA (نرمال) دارند. راه تشخیص آن الکتروفورز Hb است.

اغلب **بدون علامت** هستند. آنمی همولیتیک و بحران‌های دردناک نادر هستند. مشخصه‌ی آن **هماچوری بدون درد** خصوصا در مردان بالغ است که احتمالا ناشی از نکروز پاپیلری است ولی کلا ناشایع است. Isosthenuria شایع است (نمی توانند ادرار را غلیظ نمایند).

جدا شدن پاپیلا و انسداد پیشابراه و همچنین ندرتا مرگ ناگهانی در هنگام صعود به ارتفاعات، ورزش شدید یا دهیدراتاسیون شدید، می‌تواند رخ دهد.

۳) تالاسمی S/β^+

از ازدواج یک والد مبتلا به تالاسمی مینور با آنمی سلول داسی شکل ایجاد می شود. این بیماری با یک **آنمی میکروسیتر بسیار خفیف** تظاهر می‌یابد، در حالی که در الکتروفورز هموگلوبین نسبت S/A برابر با 60/40 می‌باشد (برعکس صفت سلول داسی شکل). در علایم بالینی این بیماران، **طحال قابل لمس** است.

۴) تالاسمی S/β^o:

در مواردی رخ می‌دهد که یکی از والدین مبتلا به تالاسمی ماژور بوده و دیگری سیکل سل آنمی داشته باشد.

تنها تفاوت این اختلال با آنمی سیکل سل (HbSS) در میزان MCV آن می‌باشد (MCV پایین است) در لام خون محیطی این بیماران، RBC داسی شکل و Target cell را با هم می‌بینیم. در این بیماران طحال بزرگ و قابل لمس است.

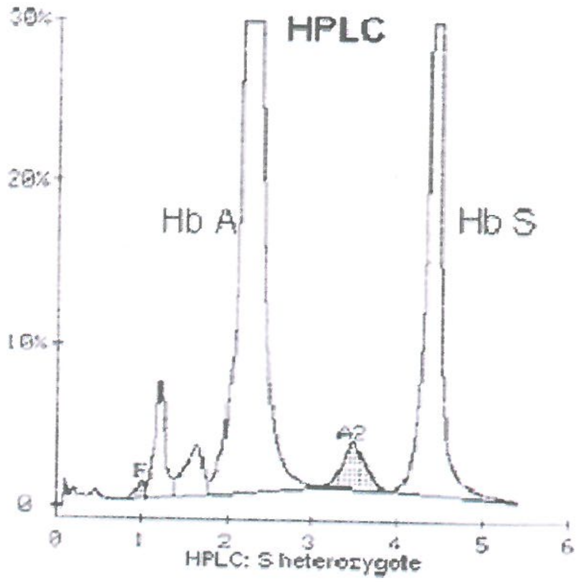
۵) هموگلوبین SC : Hbc

در اثر ترانسلوکاسیون اسید آمینه، اختلال در کیفیت Hb ایجاد میشود. این بیماران معمولا بحران ندارند و فقط آنمی خفیف بروز می دهند. در این بیماران طحال بزرگ است.

رتینوپاتی و نکروز آسپتیک استخوان زیادتر است.

تشخیص آنمی سیکل سل

براساس علائم بالینی، مورفولوژی RBC ، الکتروفورز Hb و تست‌های تشدید داسی شدن در لام خون محیطی می‌باشد. همچنین تعیین سایر اختلالات Hb مانند تالاسمی و HbC چون روی پیش آگهی مؤثر هستند، با اهمیت است.



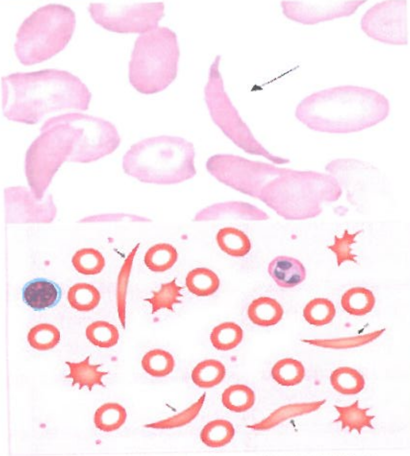
نکته: در حال حاضر روش HPLC جایگزین روش الکتروفورز برای بررسی هموگلوبینوپاتی‌ها شده است.

نکته: بیماران معمولا **از سن ۶ ماهگی علامتدار می‌شوند** (همزمان با کاهش میزان HbF).

نکته مهم: عوامل زیر با افزایش مرگ و میر در SCA همراه هستند:

۱) بیش از سه حمله نیاز به بستری شدن در سال
۲) نوتروفیلی مزمن
۳) جدا شدگی طحال
۴) سندرم دست- پا (Hand-foot)
۵) حمله دوم سندرم قفسه سینه حاد

نکته: در موارد هتروزیگوت و مرکب بیماری تا آغاز دوران بلوغ، بارداری و یا اوایل بزرگسالی علامت‌دار نمی‌شوند.



Diagrammatic peripheral blood smear with sickle cells (arrows)

درمان آنمی داسی شکل

۱) اقدامات پیشگیرانه:

شامل موارد زیر است:

- ✓ معاینه منظم چشم برای بروز رتینوپاتی
- ✓ پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در موارد اسپلنکتومی شده، قبل از اقدامات دندانپزشکی یا سایر اقدامات تهاجمی.
- ✓ مصرف مایعات کافی در طی فعالیت، گرما و سرما و استرس و عفونت
- ✓ واکسیناسیون برعلیه پنوموکوک و هموفیلوس (باید در سنین پایین انجام شود چون با اسپلنکتومی شدن بیمار، اثر این واکسن‌ها کمتر می‌شود).

۲)درمانِ حملات Painfull Crisis

درمان شامل هیدراتاسیون کافی، درمان علل زمینه ای مثل عفونت، مسکن (مورفین، مپریدین کوتاه مدت و یا کتورولاک در Bone Pain) و تجویز اکسیژن است. در برخی موارد بیماران نیاز به پمپ مورفین دارند. اکثر حملات طی ۷-۱ روز بهبود می یابند. تجویز اکسیدنیترو بصورت استنشاقی می‌تواند به صورت کوتاه مدت درد را تخفیف دهد.

بسیاری از بحران‌های دردناک را می‌توان در منزل با مایع درمانی خوراکی و مسکن خوراکی درمان کرد.

نکات:

- تزریق خون طول مدت حملات را کوتاهتر نمی‌کند بنابراین فقط در موارد شدید باید استفاده شود.
- NSAID برای آرتروپاتی مناسب است. اگر درد و بی‌حرکتی مزمن یا مکرر خصوصا در بالغین در یک ناحیه منفرد رخ دهد، باید نکروز آسپتیک یا آرتروپاتی را رد کرد.

- در حملات acute chest syndrome اقدامات زیر لازم است:
  - ✓ هیدراتاسیون با پایش دقیق، جهت پیشگیری از ادم ریه
  - ✓ اکسیژن با دوز بالا
  - ✓ رد پنومونی و آمبولی ریه

  اگر هماتوکریت به کمتر از ۳۰ درصد رسید باید خون تزریق شود و اگر علیرغم درمانهای کافی همچنان SaO2 < 90% باشد باید تعویض خون صورت گیرد.
- در مواردی که بدلیل ESRD پیوند کلیه شده‌اند، بدلیل افزایش شیوع عفونت تعداد حملات افزایش می‌یابد.

۳) درمان با هیدروکسی اوره:

اندیکاسیون‌های درمان با هیدروکسی اوره عبارتست از:

۱– حملات سندرم قفسه سینه حاد مکرر یا بحران‌های دردناک نیازمند بستری بیش از ۳ بار در سال

۲– بیمارانی که شدت بیماری عملکرد آنها را مختل کرده است.

توجه: تأثیر هیدروکسی اوره بر روی رتینوپاتی و پریاپیسم هنوز اثبات نشده است. تأثیر هیدروکسی اوره با ایجاد آنمی باعث فعال شدن کلونی F-Cell در مغز استخوان و تولید HbF می‌شود.

هیدروکسی اوره اثرات زیر را دارد: افزایش HbF برای چند ماه، کاهش رتیکولوسیتوز و گرانولوسیتوز (که دو عامل مهم در چسبندگی هستند)، افزایش هیدراتاسیون RBC، کاهش چسبندگی RBC و افزایش میزان بقا. باید میزان دارو طوری تنظیم شود که سطح WBC بین ۸۰۰۰–۵۰۰۰ حفظ شود.

هیدروکسی اوره باعث افزایش طول عمر بیماران می شود و اثر اندکی در افزایش اختلالات خونی و ایجاد سرطان ثانویه دارد.

نکته: اضافه کردن منیزیم یا کلوتریمازول به هیدروکسی اوره، میزان هیدراتاسیون RBC را بیشتر می‌کند.

نکته: deoxyazacytidine با سمیت کمتر نسبت به بقیه داروهای ضد سرطان، باعث افزایش HbF می‌شود.

نکته: هیدروکسی اوره در صورت پاسخ مناسب به آن می‌تواند باعث کاهش تزریقات مکرر در بیماران شود.

پیوند مغز استخوان:

تنها درمان قطعی آنمی سیکل سل است ولی فقط در کودکان موثر است. **در موارد زیر پیوند توصیه می‌شود:**

- وجود حملات مکرر در اوایل کودکی
- نوتروفیل بالا
- ایجاد سندرم Hand-foot

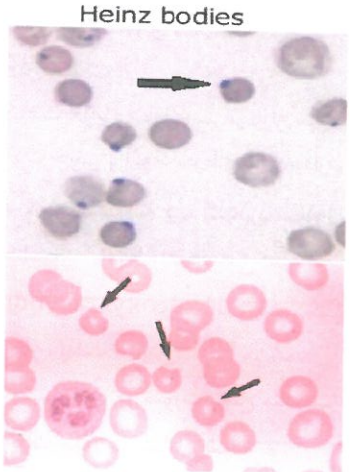
ویژگی‌های بالینی اختلال هموگلوبین داسی

وضعیت	ناهنجاری‌های بالینی	سطح هموگلوبین (g/dl)g/L	حجم متوسط گویچه‌های قرمز، fL	الکتروفورز هموگلوبین
کم خونی سلول داسی شکل (HbSS)	بحران‌های انسداد عروق همراه با انفارکتوس طحال، مغز، مغز استخوان، کلیه، ریه، نکروز آسپتیک استخوان، سنگ صفراوی، پریاپیسم، زخم‌های مچ پا	۷۰-۱۰۰ (۷-۱۰)	۸۰-۱۰۰	Hb S/A: ۱۰۰/صفر HbF: ۲-۲۵٪
صفت سلول داسی شکل	وجود ندارد، بندرت هماچوری بدون درد	طبیعی	طبیعی	Hb S/A: ۴۰/۶۰
تالاسمی S/β^+	بندرت بحران و نکروز آسپتیک	۱۰۰-۱۴۰ (۱۰-۱۴)	۷۰-۸۰	Hb S/A: ۶۰/۴۰
تالاسمی S/β^0	بحران‌های انسداد عروق، نکروز آسپتیک استخوان	۷۰-۱۰۰ (۷-۱۰)	۶۰-۸۰	Hb S/A: ۱۰۰/صفر HbF: ۱-۱۰٪
هموگلوبین SC	بندرت بحران و نکروز آسپتیک، هماچوری بدون درد	۱۰۰-۱۴۰ (۱۰-۱۴)	۸۰-۱۰۰	Hb S/A: ۵۰/صفر HbF: ۵۰٪

Unstable hemoglobin (هموگلوبین‌های ناپایدار)

Hbهای ناپایدار، در اثر جابجایی اسیدهای آمینه ایجاد می‌شوند و حلالیت Hb را کاهش می‌دهند و سبب رسوب Hb و ایجاد Inclusion body در داخل RBC می‌شوند که به آنها اجسام Heinz می‌گویند.

Heinz bodies



Bite cells

در هنگام عبور این RBCها از طحال، انکلوزیون‌ها توسط ماکروفاژها از RBC کنده می‌شوند و سلول‌های **Bited (گاز زده شده)** و یا **Pitted (حفره‌دار)** ایجاد می‌شود و در نتیجه بدلیل کاهش عمر RBC **آنمی همولیتیک** بوجود می‌آید و بدنبال آن زخم پا، سنگ کیسه صفرا و زردی بوجود می‌آید. مثال این نوع Hbهای ناپایدار موارد زیر است:

Hb Philly ,Hb Genova ,Hb Koln

در اکثر این موارد، جهش در **ژن بتا** است که یک ژن از هر والد دارد. اغلب اسپورادیک هستند.

نکته: حتی در موارد هتروزیگوت هم بدلیل تولید مقادیر زیادی اجسام Heinz، بیماران علامت‌دار هستند.

◆ تشخیص هموگلوبینوپاتی ناپایدار:

در موارد زیر باید به هموگلوبین ناپایدار شک کرد: آنمی همولیتیک غیر ایمنی (کومبس منفی)، ایکتر مزمن، اسپلنومگالی، سنگ کیسه صفرای زودرس، زخم پا، رتیکولوسیتوز توجیه نشده.

نکته: در لام خون محیطی آنیزوسیتوز و پوئی‌کیلوسیتوز و لکوسیتوز و RBC های دارای اجسام انکلوزیون و Heinz body دیده می‌شود.

تست پایداری Hb در برابر حرارت یا ایزوپروپانول: در بسیاری از موارد Hb ناپایدار، الکتروفورز نرمال است و برای پیدا کردن انواع Unstable Hb یا Heinz body، باید از آزمون پایداری در برابر حرارت یا ایزوپروپانول استفاده کرد.

RBC های معمولی در حرارت بالای ۴۲ درجه سانتی‌گراد لیز می‌شوند ولی این RBCها در درجه حرارت پایین‌تر دچار همولیز می‌شوند.

نکته: **Hbهای ناپایدار در هنگام مواجهه با ایزوپروپانول رسوب می‌کنند.**

◆ درمان هموگلوبین ناپایدار:

برای درمان آنمی قبل از سه سالگی نباید اسپلنکتومی انجام داد و **تا این سن تزریق خون بهترین اقدام در موارد آنمی شدید است.** پس از ۳ سالگی حتی در صورت نبود آنمی می‌توان برای کنترل سایر علائم همولیز مزمن، اسپلنکتومی انجام داد.

پس از اسپلنکتومی توصیه به تجویز واکسن پنوموکوک و H.inF می‌شود اما برای تجویز واکسن مننگوکوک کنترلورسی وجود دارد.

نکته: حتی پس از اسپلنکتومی هم ممکن است زخم پا و سنگ کیسه صفرا بوجود آید یا بیماران دچار شرایط انعقادپذیری و مستعد سپسیس شوند.

نکته: رسوب هموگلوبین‌های ناپایدار در اثر استرس اکسیداتیو (مثل عفونت و داروهای ضد مالاریا)، تشدید می شود.

Hb با میل ترکیبی متفاوت به اکسیژن

۱) Hb Yakima($\beta^{99ASP \rightarrow His}$) = High affinity:

هموگلوبین‌های **با میل ترکیبی بالا** مثل هموگلوبین **یاکیما** در فشار پایین تری به اکسیژن متصل می‌شوند ولی در PO2 طبیعی جدا شدن آن به سختی انجام می‌شود و بدین **صورت هیپوکسی بافتی رخ می‌دهد و باعث پلی‌سیتمی می‌شود.**

در موارد شدید هماتوکریت به ۶۵–۷۰٪ هم می‌رسد ← افزایش ویسکوزیته خون ← سردرد، خواب‌آلودگی یا سرگیجه و صورت قرمز و پلتوریک.

بیماران دچار Hb با میل ترکیبی بالا به اکسیژن اغلب بدون علامت هستند و یا فقط پرخونی صورت دارند ولی اگر HCT>55-60% **برسد** ← افزایش ویسکوزیته خون رخ می دهد و سبب سردرد، لتارژی و سرگیجه می‌شود.

درمان این موارد فلبوتومی و ایجاد یک فقر آهن خفیف است. هدف از فلبوتومی باید بهبود انتقال اکسیژن به بافت (در اثر کاهش ویسکوزیته و افزایش جریان خون) باشد نه نرمال کردن Hb. چون فلبوتومی بیش از حد، می‌تواند اریتروسیتوز را تشدید کند و باعث بدتر شدن بیماری شود.

این حالت مشابه شخصی است که سیگار مصرف می‌کند. یعنی O2 Sat بالا دارند و به علت افزایش EPO بیمار دچار پلی سیتمی می گردد. (در $PaO_2=50$ حدود ۹۰٪ اکسیژن اشباع دارند).

۲) Hb Kansas= Low affinity:

هموگلوبین کانزاس‌ل علی‌رغم **میل ترکیبی پائین**، در ریه به مقدار کافی از اکسیژن اشباع می‌شود و در سمت بافتی سریع اکسیژن را انتقال می‌دهد و در هماتوکریت پایین هموستاز اکسیژن را برقرار می کند.

یک Pseudo Anemia ایجاد می‌کند. سطح EPO در این گروه کم است. در **Hb با میل ترکیبی پایین به** O2 اغلب سیانوز خفیف به همراه Hb پایین دارند که هیچ علتی برایش پیدا نمی‌شود و نیاز به اقدام خاصی ندارند **(یعنی سیانوز دارند + آنمی بدون دلیل)**

◆ تشخیص اختلالات میل ترکیبی Hb به اکسیژن:

می‌توان از **آزمون اندازه‌گیری% P50** استفاده کرد که در موارد **Hb با میل ترکیبی بالا، عدد P50 کاهش می‌یابد** یعنی به سمت چپ شیفت پیدا می‌کند یعنی در فشار پایین‌تری از اکسیژن، هموگلوبین 50% اشباع می‌شود. برعکس در Hb با میل ترکیبی پایین به اکسیژن،% P50 بالا می رود.

نکته: سیگار کشیدن و تماس با CO می‌تواند P50 را کاهش دهد.

۳) مت‌هموگلوبولین:

آهن موجود روی Hb نرمال، دو ظرفیتی یا فروس است و **اگر بصورت سه ظرفیتی (فریک) درآید به آن مت هموگلوبولین می‌گویند** که رنگ آبی لجنی دارد و میل ترکیبی آن به اکسیژن بسیار بالاست و مانع انتقال اکسیژن به بافت‌ها می‌شود.

اگر سطح آن به ۱۵٪ برسد، باعث بروز علایم (سردرد و سرگیجه و...) شده و اگر به بالای ۶۰–۵۰٪ برسد کشنده است.

نکته: فرم مادرزادی آن را **Iwata Hb** می‌گویند و اکتسابی آن در اثر مسمومیت با **نیتریت و نیترات یا نفتالین و نفت و بنزین** است.

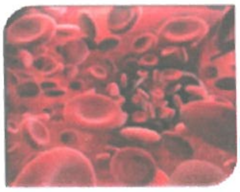
بیماران دچار مت هموگلوبولینمی، هیپوکسیک و سیانوتیک هستند PaO2 آنها بالاست ولی O_2Sat پایین می‌باشد. رنگ خون آنها کدر است.

روش انتخابی تشخیص آن اندازه‌گیری مستقیم مت هموگلوبولین است.

درمان: موارد خفیف را می‌توان با تجویز **خوراکی متیلن بلو یا اسید اسکوربیک** درمان کرد و موارد شدید نیاز به تجویز IV متیلن بلو 1mg/kg دارند. می‌توان از Vit C بصورت وریدی در موارد شدید هم استفاده کرد.

نکته: در گایدلاین های جدید درمان خاصی برای متهموگلوبینمی مادرزادی توصیه نمی‌شود و فقط تأیید بر پرهیز از مواد اکسیداتیو وجود دارد.

سندرم های تالاسمی



فصل ۸

در تالاسمی اشکال در مقدار تولید Hb است ولی کیفیت همین مقدار اندک نرمال است.

Hb فرد نرمال (HbA) از دو زنجیره دوتایی β و α تشکیل شده است $(\alpha_2\beta_2)$ که با هم ترکیب شده‌اند.

برای زنجیره α، از هر والد باید دو ژن α به فرزند برسد $(\alpha\ \alpha / \alpha\ \alpha)$ ولی برای زنجیره β، از هر والد باید یک ژن β انتقال پیدا کند (β / β) و فقدان هر کدام علایم خاص خود را می دهد.

در حالت عادی برای تولید زنجیره β کامل باید از ابتدا تا انتهای mRNA مر بوط به زنجیره β ترجمه شود. اگر این ترجمه در هر جایی از mRNA قطع شود سبب می شود که زنجیره β کمتر ساخته شود:

- اگر این توقف در اواخر ترجمه mRNA باشد، **تالاسمی مینور** روی میدهد (β^+).
- اگر توقف در اواسط ترجمه mRNA باشد **تالاسمی اینترمدیا** روی می‌دهد.
- اگر توقف در اوایل ترجمه mRNA باشد تالاسمی ماژور روی می‌دهد (یعنی اصلاً زنجیره β تولید نمی شود(β^0)).

اساس ایجاد تالاسمی

Hb برای اینکه بصورت محلول و مایع داخل RBC باشد، باید مقدار زنجیره α و β از نظر تعداد و وزنی برابر باشند ؛ حال اگر یکی از این دو زنجیره کمتر باشد، زنجیره اضافی دیگر رسوب پیدا می‌کند، که سبب ایجاد **target cell** می‌شود.

هرچه مقدار کمبود بیشتر باشد درصد رسوب و target cell هم بیشتر می‌شود. بنابراین target cell، بخشی از زنجیرهٔ α یا β است که به علت کمبود زنجیرهٔ مقابل، آزاد مانده و رسوب می کند.
این امر سبب آنمی- تولید زیادتر EPO و هیپرپلازی اریتروپیید می‌شود.

یکی از علایم بالینی بسیار مهم در این بیماران وجود **اسپلنومگالی** است که علت آن خونسازی اکسترامدولاری است.

نکته: در تالاسمی بتا مقدار زنجیره آلفا زیادتر است و رسوب می‌کنند که بسیار سمی است و سبب مرگ اریتروبلاست‌ها در داخل مغز استخوان می‌شود و در تالاسمی آلفا مقدار زنجیره بتا زیادتر است که کمتر سمی می‌باشد.

تالاسمی بتا

۱) تالاسمی بتا مینور (هتروزیگوت = Trait)

برای ساخت زنجیره β، از هر والد باید یک ژن β انتقال پیدا کند. اگر یکی از این ژنها وجود نداشته باشد، یک زنجیره β ساخته میشود و یک زنجیره β یا بخشی از آن ساخته نمی‌شود، که به آن تالاسمی مینور یا trait یا صفت تالاسمی (هتروزیگوت) می گویند.

علایم بالینی: در **تالاسمی مینور بیمار اغلب بدون علامت است و در آزمایشات روتین یا check up دچار آنمی هیپوکروم میکروسیتر است. کم خونی بیمار خفیف می باشد.**

Hct=30-33% و مقدار Hb بین ۱۱-۹ می‌باشد. اغلب موارد **MCV کمتر از ۷۵** است و بیماران اتفاقی کشف می‌شوند.

ویژگی‌های بتاتالاسمی مینور در الکتروفورز Hb (مهم):

$$Hb\ A2\ (\alpha 2\delta 2) = 3.5 - 7.5\ \%$$
$$Hb\ F\ (\alpha 2\gamma 2) = 1 - 3\ \%$$
$$Hb\ A\ (\alpha 2\beta 2) = 94 - 95\ \%$$

نکته: هر چه شدت آنمی بیشتر باشد میزان HbF بالاتر است.

پس Hb A2 در این افراد بالا است HbA2 نرمال بین ۱/۵-۳/۵٪ است.

نکته: **در لام خون محیطی آنمی هیپوکروم میکروسیتر با target cell دیده می‌شود.**

چون مقدار Hb درون RBC در تالاسمی مینور کم شده است، برای همین برای اکسیژن رسانی تعداد RBCها افزایش پیدا کرده است. یعنی در تالاسمی مینور تعداد RBC از حالت نرمال (۵/۵– ۵ میلیون) بیشتر است ولی در آنمی فقر آهن، RBC Mass کمتر از ۵ میلیون می‌باشد و HbA2 نرمال می‌باشد.

نکته: گاهی اوقات در بیماران بتاتالاسمی مینور، آنمی فقر آهن همزمان دارند، بخصوص در زنان جوان با هیپرمنوره یا در مواقع حاملگی.

درمان: موارد تالاسمی مینور نیاز به درمان تجربی با آهن ندارد و به دلیل لیز RBC و Turn over سلولی بالا، نباید آهن تجویز شود (تا دچار افزایش بار آهن نشوند)، مگر در مواردی که فریتین کاهش داشته باشد.

۲) بتا تالاسمی ماژور

در بتا تالاسمی ماژور طول زیادی از زنجیره β ساخته نمی شود، در نتیجه زنجیره α بطور کامل رسوب می کند، لذا Heinz body و لیز شدیدتر می شود.

این افراد **در دوران جنینی و بدو تولد علامت ندارند** زیرا در دوره جنینی HbF $(\alpha_2\gamma_2)$ داریم و از اواخر بارداری زنجیره γ جای خود را به β می دهد و در ۹-۶ ماهگی پس از تولد دیگر زنجیره γ وجود نداشته و صرفاً HbA وجود خواهد داشت.

علائم بالینی: در فرم ماژور، علایم پس از حدود ۶ ماهگی بروز پیدا کرده و بتدریج شیر خوار دچار **عدم وزن‌گیری، شیر نخوردن و رنگ پریدگی می‌شود.** در معاینه **طحال قابل لمس** می‌شود ودر آزمایش دچار آنمی می‌شوند به تدریج نیاز به تزریق خون پیدا می کنند.

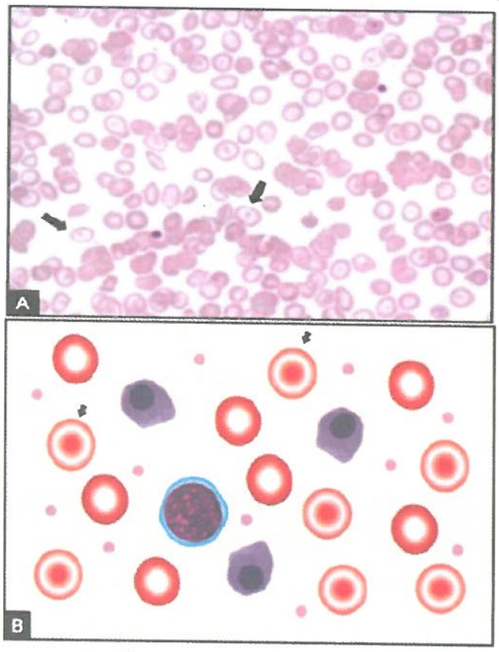
علائم آزمایشگاهی بتا تالاسمی ماژور:

آنمی شدید، Hb حدود ۷-۶، MCV پائین، HbF یا Hb A2 و یا هردو بالا و Target cell زیاد (در لام خون محیطی) است.

در الکتروفورز Hb:

Hb F = 60-70 %   (N=1%)
Hb A2 = 5-10 %   (N=1.5-3.5%)
Hb A= پائین   (N=97%)

گاهی در بتاتالاسمی ماژور، HbF تا ۹۰٪ افزایش می‌یابد و از نظر آزمایشگاهی شبیه به HPFH می‌شود (HPFH فاقد علامت بالینی می‌باشد).



Target cell ← فلش
NRBC هم دیده می شود

به دلیل لیز زیاد، زردی و اسپلنومگالی روی می دهد و به دلیل خونسازی زیاد در BM، **استخوانهای پهن و استخوانهای جمجمه شروع به بزرگ شدن می کنند** و پیشانی و گونه‌های برجسته و صورت موش خرما (**Chipmunk face**) ایجاد می‌شود.



استخوانها نازک و مستعد شکستگی پاتولوژیک می شوند. **طحال و کبد به علت خونسازی extramedullary بزرگ شده و زخم پا و سنگ پیگمانته کیسه صفرا** روی می دهد.

عقب ماندگی شدید رشدی و CHF با برون ده بالا نیز ایجاد می شود. ممکن است استئوپروز داشته باشند. سینوس‌ها و پتروس خیلی بزرگند.

◆ درمان بتاتالاسمی ماژور:

۱) **تزریق خون:** در بیماران بتا تالاسمی ماژور باید **تزریق مکرر خون** انجام شود.

تجویز خون، باعث بهبود انتقال اکسیژن به بافت‌ها، سرکوب خونسازی غیرموثر و طولانی شدن زندگی می‌شود. طحال بزرگ نمی‌شود و احتمال بدخیمی کمتر می‌شود.

هدف از تزریق خون این است که BM سرکوب شود و هموگلوبین معیوب نسازد (نوعی فیدبک منفی روی BM ایجاد شود) و هدف این است تا Hct **را بین ۳۰-۲۷٪ (Hb 9-11) نگاه داریم،** زیرا **اگر Hb بالاتر از ۱۱ برود علاوه بر خطر عفونتها می تواند سبب هموکروماتوز هم بشود.**

۲) **مکمل اسید فولیک:** ممکن است مفید باشد

۳) **پیوند مغز استخوان** ← آلوژنیک: **درمان قطعی** می‌باشد.

۴) **دسفرال:** برای خروج آهن اضافی بعد از انفوزیون ۱۰۰ واحد خون، دسفرال شروع می‌شود. بهتر است دسفرال قبل از ۸-۵ سالگی برای افزایش قابل توجه بقای بیمار شروع شود. کاتاراکت ، ناشنوایی و واکنش‌های پوستی از عوارض آن است. واکنش‌های پوستی را می‌توان با آنتی‌هیستامین درمان کرد.

نکته مهم: هرگاه نیاز به تزریق خون سالیانه (حجم گلبول قرمز بر کیلوگرم وزن بدن در هر سال) از ۵۰٪ نسبت به سال گذشته بالاتر برود، اندیکاسیون اسپلنکتومی دارند

چون طحال بزرگ آنها باعث لیز RBCها می‌شود. بهتر است قبل از خروج طحال واکسن پنوموکوک و H.inf را تجویز کرد. ارزیابی دقیق بیمار از نظر بروز عفونت، زخمهای پا، سنگهای صفراوی و اختلال عملکرد غدد درون ریز(بدلیل اضافه بار آهن و رسوب آن) ضروری است.

در صورت وجود سنگهای صفراوی باید کیسه صفرا نیز خارج گردد.

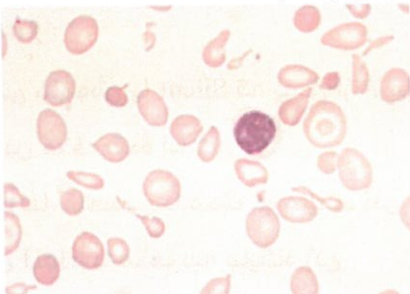
۳) بتا تالاسمی اینترمدیا

حد واسط دو مورد فوق است. بیماران در کودکی علامت دار نشده و در **حوالی بلوغ علامت دار می‌شوند** و قادرند بدون انتقال خون شدید و طولانی مدت زنده بمانند (یعنی گاهگاهی خون می‌دهیم) در موارد آنمی شدید اسپلنکتومی مفید است.

درمان این بیماران دشوار می‌باشد زیرا تعداد زیادی از عوامل از جمله عفونت، آغاز بلوغ ، اسپلنومگالی و هایپراسپلنیسم می‌توانند کم خونی را تشدید کنند.

○ **درمان هموسیدروز ناشی از تزریق خون در بتاتالاسمی:**

هر واحد خون 250-300mg آهن دارد و ۲ واحد خون معادل مصرف ۲-۱ سال آهن خوراکی است. اگر فردی **بالای ۱۰۰ واحد خون دریافت کند،** ممکن است دچار هموسیدروز شود که با علایم شبیه هموکروماتوز یعنی سطح بالای فریتین، GTT مختل، تاخیر بلوغ، سیروز و کاردیومیوپاتی همراه است.



بتا تالاسمی اینترمدیا

تشخیص آن: با بیوپسی کبد و نیز روش غیر تهاجمی اسکن SQUID* است.

* Superconducting quantuin – Interference device

درمان:

۱– **Desferoxamine** (دسفرال) یک شلاتور آهن است ولی باید بوسیله پمپ، انفوزیون آهسته و مداوم داشته باشد. تا کارایی آن افزایش یابد.

۲- Deferasirox یا Exjade: یک شلاتور آهن خوراکی است. روزانه ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم استفاده می‌شود.

عوارض: LFT بالا، افزایش مختصر Cr و سایر عوارض دسفرال (با شدت کمتر).

○ **پیوند مغز استخوان(BMT) در تالاسمی شدید**: در تالاسمی بتا و آنمی داسی شکل بکار رفته است. توصیه می‌شود در اوایل کودکی و قبل از آسیب بافتی باید انجام شود. در **۹۰-۸۰٪ بیماران باعث درمان قطعی می شود** ولی ژن درمانی در این موارد مفید نبوده است.

نکته: استفاده از **هیدروکسی اوره و سیتارابین** که منجر به تحریک سنتز HbF می‌شوند برای تالاسمی اینترمدیا و آنمی داسی شکل مفید بوده ولی هنوز رژیم دقیقی برای بتاتالاسمی ماژور تهیه نشده است. **بوتیرات‌ها** هم با تحریک تولید HbF در آنمی داسی شکل مفید بوده‌اند.

تالاسمی آلفا

ژن آن روی کروموزوم ۱۶ است. برای ساخت دو زنجیره α نیاز به ۴ ژن داریم که از هر والد ۲ ژن به ارث می‌رسد و چون احتمال حذف هر دو ژن کمتر از حذف یک ژن است، احتمال تالاسمی **آلفا** کمتر از بتا است.

چهار حالتِ کلاسیک سندرم‌های آلفا–تالاسمی که در آسیایی‌ها شایعتر هستند عبارتند از :

۱- تالاسمی خاموش یا Silent که یکی از ۴ جایگاه ژنی آلفا–گلوبین حذف شده است؛

۲- صفت آلفا–تالاسمی با حذف دو جایگاه ژنی

۳- بیماری HbH با حذف سه جایگاه ژنی

۴- هیدروپس جنینی یا هموگلوبین Bart's با حذف هر چهار جایگاه ژنی

نکته: انواع غیر حذفی آلفا– تالاسمی نیز وجود دارند.

۱) آلفا تالاسمی با وضعیت ناقل خاموش (Silent)

تالاسمی خاموش، شایعترین فرم در کشورها ی آسیایی است. اگر یکی از ۴ ژن حذف شود $(\alpha\alpha/\alpha-)$ زنجیره α ساخته می شود و مشکل بالینی هم ندارد ولی فرد به صورت حامل در می‌آید.

تشخیص: **درصد HbA=97% است و مقدار Hb توتال، HbA_2، HbF نرمالند.**

این حالت تشخیص داده نمی‌شود مگر بیمار با فرد Silent دیگری ازدواج کند و فرزند آنها دچار حذف ۲ ژن (trait) شود. اگر بیماری دچار α تالاسمی trait باشد، با بررسی ژنتیکی، حالت Silent در والدین تشخیص داده می‌شود.

نکته: **در مناطق اندمیک مالاریا شیوع آلفا تالاسمی زیادتر است چون این بیماران به مالاریای ویواکس که یک فرم کم خطرتر است حساسیت بیشتری نسبت به پلاسمودیوم فالسیپاروم که مالاریای شدیدتری هست دارند.**

۲) صفت آلفا تالاسمی (Trait)

اگر ۲ ژن از ۴ ژن حذف شوند که دو حالت دارد:

- **Cis (هتروزیگوت) یا صفت α تالاسمی-۱**: یعنی هر ۲ ژن معیوب را از یک والد گرفته باشد : $(--/\alpha\ \alpha)$ این فرم در نسل های آینده می تواند خطر بیشتری ایجاد کند.
- **Trans (هوموزیگوت) یا صفت α تالاسمی -۲**: یعنی از هر والد یک ژن معیوب را گرفته است: $(\alpha -/\alpha -)$

نکته: صفت α تالاسمی-۱ ، یک وضعیت ناقل خاموش است و صفت α تالاسمی -۲ شبیه تالاسمی مینور است. آنمی هیپوکروم میکروسیتر دارند (۱۳-۱۲ =Hb و MCV=۷۰-۸۰) و RBC آنها بالاست.

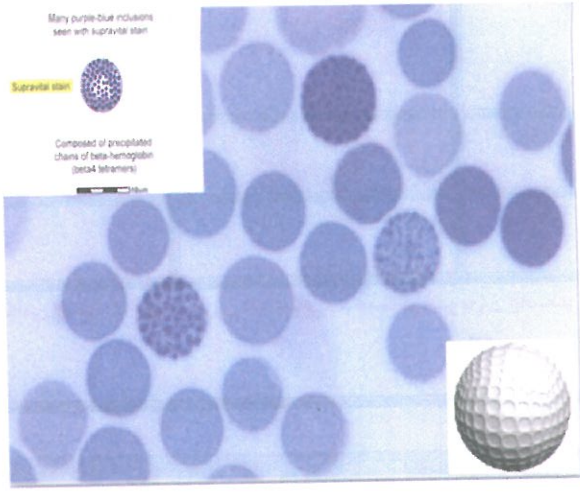
HbA پائین ولی HbA2 نرمال دارند (بدون وجود آنمی فقر آهن).

در الکتروفورز تالاسمی آلفا trait مقادیر زیر وجود دارد:
Hb=12-13g/dl ،HbA=85-95% ،HbA_2=1-2% ، HbF=0-1%

سوال : آقایی در آزمایشات پیش از ازدواج با Hb=10.5 ، MCV=72 ، MCH=21 ، Ferritin=85 و HbA2=3% و HbA=96% ، HbF=1% چه مشکلی دارد؟
پاسخ: آلفا تالاسمی است. اگر فریتین پایین بود، بتا تالاسمی به همراه فقر آهن هم مطرح می‌شد.

۳) بیماری هموگلوبین H (HbH)

اگر سه زنجیره α را نداشته باشد. حذف ۳ ژن (–/– α) در این افراد باعث تولید HbH می شود که **هر ۴ زنجیره β است (β_4)** و در لام خون محیطی، RBCها انکلوزیون ناشی از رسوب β دارند که **نمای توپ گلف** ایجاد می کند.



مشخصات HbH:

آنمی شدیدتر و Hb بین ۶-۱۰ g/dL و MCV بین ۷۰-۶۰٪ و HbA= ۷۰٪ -۹۵ و HbH=۵٪-۳۰ است و اجسام انکلوزیونی بالایی دارند و علایم شبیه تالاسمی بتا اینتر مدیا است.

یعنی در کودکی علامت بالینی ندارند ولی از نوجوانی به بعد علایم به صورت آنمی، اسپلنومگالی و گهگاه نیاز به خون تزریقی ظاهر می شود. شانس بقا تا میانسالی بدون نیاز به تزریق خون وجود دارد. در برخی موارد اسپلنکتومی مفید است.

در الکتروفورز اختصاصی، HbH (تترامرهای β_4) معلوم می شود (HbA2، HbF در این مورد هم بالا نیست).

نکته: از مصرف داروهای اکسیداتیو در این بیماران باید خودداری شود.

۴) هیدروپس فتالیس (Hb Bart)

هر ۴ ژن حذف شده‌اند (–/––/–) و هیچ زنجیره α وجود ندارد و Hb Bart تولید می شود که γ_4 است. **بتا هم ساخته نمی‌شود.** HbH=5-10%، HbA=0% و بقیه Hb است. این Hb $\gamma 4$ **بیشترین میل ترکیبی با اکسیژن را بین تمام هموگلوبینها** دارد.

اکسیژن را در بافتها رها نمی کند لذا **هیپوکسی شدید در جنینی روی می دهد** که سبب **اکسترامدولاری هماتوپوئیزیس**، طحال بزرگ، پهن شدن استخوانی و نارسایی قلبی در جنین و لذا بروز ادم می شود یعنی هیدروپس فتالیس می دهد و اکثراً مرده به دنیا می آیند یا مدت زمان کوتاهی پس از تولد می‌میرند.

علل HbH اکتسابی (تالاسمی اکتسابی): در موارد زیر HbH اکتسابی ایجاد می‌گردد.

۱) سندرم‌های میلودیسپلاستیک

۲) **اریترولوکمی** (AML نوع M6)

◆ چند نکته تکمیلی:

۱. در صورت ازدواج یک فرد تالاسمی بتا مینور با یک فرد تالاسمی آلفا Trait منجر به **آلفا – بتا تالاسمی** می‌شود که وضعیت بهتری دارند زیرا بین زنجیره β,α تعادل ایجاد می‌شود لذا یک **آنمی خفیف بدون همولیز** روی می‌دهد، زیرا چیزی رسوب نمی‌کند و الکتروفورز Hb نیز کاملا طبیعی می باشد.

۲. در صورت ازدواج تالاسمی آلفا با فرد دچار سلول داسی فرزند دچار **سیکل آلفا- تالاسمی** می شود. که نسبت به فرد دچار سیکل هموزیگوت وضعیت بهتری دارند زیرا زنجیره β اضافی رسوب می کند و دیگر داسی نمی‌شود.

۳. آلفا– تالاسمی، بعد از R/O بتا– تالاسمی و فقر آهن تشخیص داده می‌شود یعنی با الکتروفورز روتین قابل DX نمی‌باشد و توسط روش Hb Chain Analysis تشخیص داده می‌شود.

انواع سندرم‌های تالاسمی آلفا				
وضعیت	درصد HbA	درصد (β^4)HbH	میزان هموگلوبین g/L(g/dL)	MCV fL
طبیعی	۹۷	صفر	۱۵۰ (۱۵)	۹۰
تالاسمی خاموش: a/aa-	۱۰۰-۹۸	صفر	۱۵۰ (۱۵)	۹۰
صفت تالاسمی: هموزیگوت α–thal-2 (–α/-α)[1] یا هتروزیگوت α-thal-1 (– - /αα)[1]	۹۵-۸۵	بندرت انکلوزیون‌های موجود در RBC	۱۳۰-۱۲۰ (۱۳-۱۲)	۸۰-۷۰
بیماری هموگلوبین H: هتروزیگوت α-thal-1/α-thal-2 (- –/ –α)	۹۵-۷۰	۳۰-۵	۱۰۰- ۶۰ (۱۰-۶)	۷۰-۶۰
هیدروپس جنینی هموزیگوت α-thal-1 (- -/- -)	صفر	۱۰-۵ [2]	مرگ در دوران جنینی یا هنگام تولد	

۱. هنگامی که هر دو آلل α بر یک کروموزوم حذف شده‌اند، ژن حاصله را α-thal-1 می‌نامند، هنگامی که تنها یک آلل α بر روی یک کروموزوم حذف می‌شود، ژن حاصله، α-thal-2 نامیده می‌شود.

۲. ۹۰ تا ۹۵ درصد از هموگلوبین را، هموگلوبین بارت (تترامرهای زنجیرهٔ γ) تشکیل می‌دهد.

واریانهای هموگلوبین تالاسمیک

۱) Lepor Hb: $\alpha2(\delta\beta)2$:

در این اختلال **زنجیره آلفا سالم** است و در زنجیره **دوم، نصف آن بتا و نیمه دیگر آن دلتا می‌باشد.**

گلوبین لپور $(\delta\beta)$ به مقدار کمی ساخته می‌شود و فقط ۲۰-۲٪ است. **بیمار علائمی شبیه تالاسمی بتای مینور دارد.** اگر این افراد با یک فرد تالاسمی مینور ازدواج کنند، ممکن است صاحب فرزندی با تالاسمی ماژور شوند.

۲) HbE $(\alpha2\beta2^{26Glu\rightarrow LYS})$:

- ✓ فقط در کامبوج، تایلند و ویتنام می‌باشد.
- ✓ **در فرم هتروزیگوت** آن علائمی شبیه تالاسمی بتای مینور دارند.
- ✓ **در فرم هموزیگوت** ناهنجاری کمی بارزتر است ولی بی علامت هستند. یک آنمی خفیف میکروسیتیک و هیپوکروم دارند. مقدار Hb ندرتا زیر ۱۰ می‌رسد. در اثر این جابجائی حدود ۵۰٪ ابتدای mRNA زنجیره بتا ترجمه نمی‌شود.

◆ HPFH (باقی‌ماندن ارثی Hb جنینی):

تداوم ساختن HbF در دوران بزرگسالی است. این افراد هیچ **علامتی ندارند** و فقط بطور تصادفی کشف می‌شوند و **نیاز به هیچ اقدامی ندارند** (HbF در این بیماران به ۹۵-۹۰٪ می‌رسد).

اختلالات اکتسابی هموگلوبین

در افراد سیگاری اگر سطح کربوکسی هموگلوبین به ۱۵-۱۰٪ برسد، باعث پلی‌سیتمی ثانویه می‌شود.

نکته: کربوکسی هموگلوبین آلبالویی رنگ است و ایجاد سیانوز را که در اثر کاهش تحویل اکسیژن به بافتها است، پنهان می کند.

Hypo or Aplastic Crisis

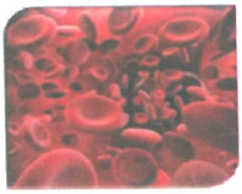
در افراد دچار آنمی‌های همولیتیک مزمن گاهی به دنبال بیماریهای التهابی حاد ممکن است بطور موقت Hct افت پیدا کند و مغز استخوان Hypo plastic شود که اغلب موقت است.

نکته: در بحران‌های Aplastic **افت Hct شدیدتر است و اغلب بدلیل عفونت با پاروویروس B19 ایجاد می‌شود** (یک بار ابتلا در کودکی باعث ایمنی در کل زندگی می‌شود).

پارو ویروس B19 تمایل زیادی به سلولهای CD_{34} مثل Stem Cellها دارد. این کریز موقت است و خودبخود طی ۲-۱ هفته بهبود می یابد .این بحران عود نمی‌کند و به ندرت در بالغین مشاهده می‌شود. درمان این بیماران وابسته به مونیتورینگ دقیق هماتوکریت و تعداد رتیکولوسیت می‌باشد. **تزریق خون در صورتی توصیه می‌شود که کم خونی علامتدار شود.**

بیمار با تالاسمی مینور که به پاروویروس B19 نیز آلوده شده است دچار پان سایتوپنی می‌شود.

آنمی های همولیتیک



فصل ۹

Hemolytic Anemia (HA) می‌تواند ارثی یا اکتسابی، حاد یا مزمن، داخل عروقی یا خارج عروقی، و دارای علل Endogen یا Exogen باشد.

علل Endogen:

- ✓ **ارثی:** هموگلوبولینوپاتی، اختلالات آنزیمی، اختلالات غشا
- ✓ **اکتسابی:** PNH (هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه)
- ✓ **علل Exogen:**
- ✓ **ارثی:** HUS فامیلی
- ✓ **اکتسابی:** MAHA، دارویی، توکسیک، عفونی، اتوایمیون (شایعترین نوع آنمی همولیتیک)

علائم آزمایشگاهی

عبارتند از:

- ✓ سطح هموگلوبین در کمترین حد نرمال یا بسیار کم
- ✓ MCV بالا (به علت رتیکولوسیتوز)
- ✓ درصد رتیکولوسیت افزایش یافته
- ✓ افزایش بیلی‌روبین (بیشتر غیرکونژوگه) به علت لیز RBC،
- ✓ LDH بالا (یک آنزیم داخل سلولی است)
- ✓ اوروبیلینوژن ادرار و مدفوع بالا
- ✓ سطح هاپتوگلوبولین پائین می‌آید (Pr که توسط کبد ساخته شده و به Hb آزاد باند می‌شود و دفع آن را تسهیل می‌کند)
- ✓ افزایش هموگلوبین و هموسیدرین ادرار (در همولیز داخل عروقی)

نکته: استاندارد طلایی برای اثبات کاهش عمر RBCها انجام تست بقای اریتروسیت می‌باشد.

این مطالعه با نشان دار کردن RBCها توسط کروم ۵۱ و اندازه‌گیری ماده‌ی رادیواکتیو باقیمانده طی چند روز یا چند هفته صورت می‌گیرد.

در اغلب آنمی های همولیتیک، مغز استخوان پرسلول می باشد (به جز در PNH) و گاهی اوقات در اثر عفونت‌ها امکان دارد فعالیت مغز استخوان به طور موقت کاهش یابد و یک آنمی آپلاستیک موقت رخ دهد مثل عفونت با پاروویروس B_{19}

تقسیم‌بندی آنمی‌های همولیتیک

۱) اینتراکورپوسکولار (اشکال در RBC)

- ✓ هموگلوبینوپاتی (سیکل سل،تالاسمی)
- ✓ اختلالات غشا (اسفروسیتوز ارثی، الیپتوسیتوز)
- ✓ آنزیموپاتی (کمبود G6PD و پیروات کیناز)

۲) اکسترا کورپوسکولار (اشکال در محیط)

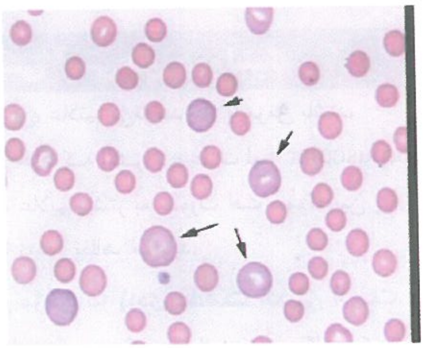
a) **ایمیون:**

۱. Ab: IgG (Warm)، IgM(Cold)

۲. کمپلمان: PNH، CAD

b) **غیر ایمیون:** MAHA (DIC, TTP/HUS)

در لام خون محیطی: ماکروسیتوز، پلی‌کرومازی و گاهی NRBC (RBC هسته‌دار) یافت می‌شود و در BM هیپرپلازی اریتروئید داریم.



نکته: همولیز باعث افزایش RBC Turn Over می‌شود که **اگر گذرا باشد، اغلب سبب بروز علامت نمی‌شود،** ولی اگر مزمن باشد، می‌تواند سبب اسپلنومگالی شود.

اگر همولیز خارج عروقی باشد (مثل اسفروسیتوز ارثی) می‌تواند با Iron Over load همراه می‌باشد، ولی همولیز داخل عروقی (مثل PNH) اغلب با آنمی فقر آهن همراه است.

نکته: در موارد **همولیز مزمن خفیف** اگر جبران BM کافی باشد، اغلب آنمی بروز نمی‌کند، ولی علائم آزمایشگاهی مثل LDH بالا و زردی دارند.

در این شرایط جبران شده، ممکن است در اثر اضافه شدن یک بحران حاد مثل حاملگی، کمبود فولات، افت EPO و یا عفونت با پاروویروس B19 بحران آپلاستیک یا آنمی نمایان شود.

نوع دیگری از تقسیم بندی بر اساس محل ایجاد همولیز است که شامل:

۱) اینترا اواسکولار: در این نوع لیز در داخل عروق صورت می گیرد و محتویات RBC به داخل خون آزاد شده و از طریق کلیه ها دفع می گردد پس ادرار Tea Color ایجاد می کند چون Hb از طریق ادرار دفع می گردد. در نوع اینتراوسکولار بحران های همولیز بصورت ناگهانی است و بیماران به علت دفع Hb از ادرار کمبود آهن دارند. در این گروه هموسیدرین ادراری مثبت است. مثال بارز آن کمبود G6PD است.

۲) اکستراوسکولار: در این نوع ،لیز داخل طحال و کبد و غدد لنفاوی صورت می گیرد و Hb در داخل طحال باقی مانده و از کلیه ها دفع نخواهد شد در این نوع یک همولیز مزمن و خفیف وجود دارد و ناگهانی نیست.

در این موارد موادی مثل کمپلمان روی RBC می‌چسبد و باعث می‌شود که طحال این RBC ها را برداشت کند و آنها را از بین ببرد. در این موارد طحال بزرگ است. برداشتن طحال باعث بهبود علایم می‌شود. اغلب علایم مزمن ایجاد می‌کنند. اغلب آنمی‌های همولیتیک از این دسته هستند.

علائم بالینی آنمی‌های همولیتیک

بسته به نوع آن، علائم می‌توانند حاد یا مزمن باشند.

- **در نوع حاد** که اکثرا به علت لیز Intra corpuscular رخ می‌دهد، علایم بیشتر به صورت افت هموگلوبین یا رنگ‌پریدگی همراه با زردی تظاهر می‌یابد.
- **در نوع مزمن نیز زردی علامت اصلی است.** سایر علایم عبارتند از: رنگ پریدگی، طحال بزرگ و گاهی کبد بزرگ و تغییر استخوان که به شدت تالاسمی نمی‌باشد (در نوع مزمن اکثرا حال عمومی خوب است و کمبود Hb را بهتر تحمل می‌کنند).

انواع آنمی همولیتیک ارثی

RBC سه جزء دارد: ۱- Hb، ۲- غشاء، ۳- سیستم متابولیک

که به اختلالات این سه قسمت می‌پردازیم:

A) اختلالات غشاء RBC:

شامل موارد زیر است:

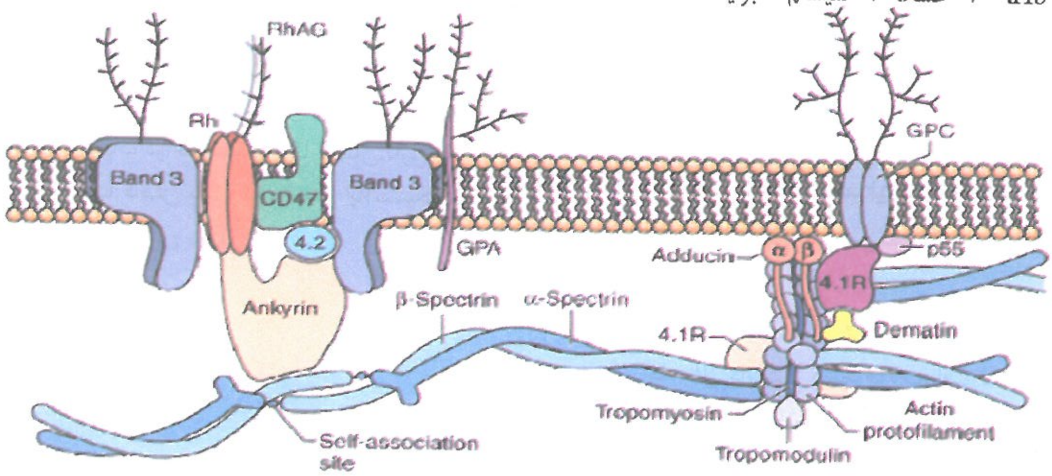
۱. HS (اسفروسیتوز ارثی)
۲. Elliptocytosis
۳. Stomatocytosis

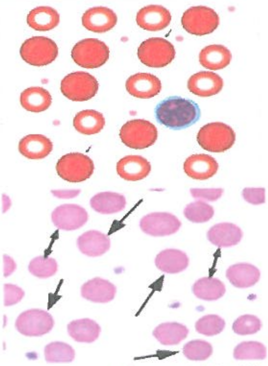
غشاء RBC از لیپید دولایه (متشکل از **فسفولیپیدها و کلسترول**) که توسط تعدادی پروتئین پل زده می‌شود، تشکیل شده است. در زیر غشاء و مماس با آن، شبکه‌ای از پروتئین‌ها قرار دارند که اسکلت سلولی RBC را می‌سازند. پروتئین اصلی اسکلت سلولی **اسپکترین** است که واحد اصلی آن، دیمری شامل α–اسپکترین و β–اسپکترین است. غشاء به صورت فیزیکی به وسیله دسته سومی از پروتئین‌ها (شامل انکیرین، و پروتئین‌هایی موسوم به باند ۴٫۱ و ۴٫۲) به اسکلت سلولی متصل است.

۱) Hereditary spherocytosis یا HS: (اسفروسیتوز ارثی)

اساسا AD است ولی در برخی موارد AR هم منتقل می‌شود. علت اغلب موارد آن (۶۰٪) **اشکال در پروتئین Ankyrin است** و در ۲۵٪ موارد اشکال در پروتئین باند ۳.

معمولا RBC که از BM خارج می شود اسفروسیت نیست بلکه این RBC ، حین عبور از طحال و LN ها دچار تغییر شکل شده و بخشی از غشاء خود را از دست می دهد و بصورت گرد و ساچمه ای در می آید و دیگر انعطاف پذیر نخواهد بود وداخل سینوزوئیدهای طحال گیر می افتند.





فلش ها نشان دهنده اسفروسیت هستند

مهمترین علامت این بیماری **همولیز** است که از نوع اینتراکورپوسکولار و اکستراوسکولار است.

علایم بالینی: طیف علائم بیماری بسیار متغیر است و از آنمی همولیتیک شدید در دوران کودکی تا بدون علامت تا بزرگسالی متفاوت می‌باشد. یافته‌های اصلی عبارتند از: **زردی، طحال بزرگ، سنگ کیسه صفرا در دوران جوانی. آنمی اغلب نورموسیتیک است** و علیرغم پایین بودن Hb مقدار MCHC <۳۴ و MCH **پایین است**. در لام خون محیطی اسفروسیت ها را می توان مشاهده کرد.

در برخی از موارد HS چون فعالیت مغز استخوان برای جبران آنمی کافی است، ممکن است بیمار آنمی نداشته باشد و فقط عوارض همولیز مزمن را مثل سنگ کیسه صفرا و اسپلنومگالی را نشان دهد.

نکته: HS تنها اختلالی است که در آن MCHC بالا می رود.

نکته: اغلب سابقه خانوادگی دارند، مگر: ۱- جهش اسپورادیک باشد ۲- فرم AR باشد

تشخیص: بهترین راه تشخیص آن تست Osmotic fragility است که در اسفروسیتوز افزایش یافته است. یعنی اسفروسیت‌ها در محیطهای هیپوتون پاره می‌شود.

تست دیگر تست لیز RBC در اسیدگلیسرول می باشد.

در برخی موارد این تست نرمال است و در این شرایط باید تست Osmotic fragility در انکوباسیون در طی ۲۴ ساعت یا **Pink test** انجام شود.

درمان: هیچ درمانی برای اصلاح اختلال اسکلتی وجود ندارد، ولی با **اسپلنکتومی** تا حد زیادی، لیز کم می‌شود ولی اسفروسیت بودن RBCها تغییری نمی‌کند. بنابراین در **موارد شدید اسپلنکتومی تنها راه درمان است.**

ولی باید به چند **نکته** توجه داشت:

۱. در موارد خفیف اسپلنکتومی انجام نشود.

۲. پس از ۶-۴ سالگی انجام شود. در موارد شدید و در موارد متوسط پس از بلوغ انجام شود.

۳. واکسیناسیون علیه پنوموکوک قبل از آن انجام شود، ولی استفاده از پنی‌سیلین پس از اسپلنکتومی مورد بحث است.

۴. **بهتر است** بطور همزمان **کوله‌سیستکتومی**. اگر علامت‌دار است انجام شود ولی اگر علامت ندارد نیاز به برداشتن کیسه صفرا نمی‌باشد و بهترین راه هم لاپاراسکوپیک است.

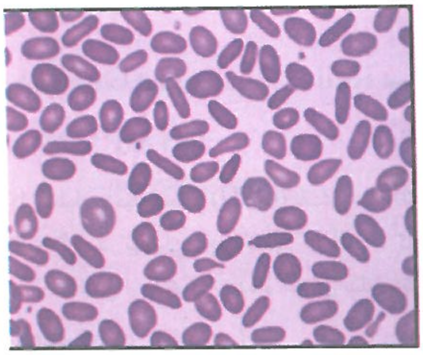
البته اسپلنکتومی فقط علایم را تخفیف می‌دهد، در حالی که اسفروسیت‌ها ممکن است در BM یا کبد و سایر ارگان‌ها از بین بروند.

توجه: اسفروسیت بودن RBCها اختصاصی بیماری اسفروسیتوز ارثی نیست و درآنمی‌های همولیتیک کومبس مثبت و سم مار بویژه کبرا دیده می‌شود.

۲) Hereditary Elliptocytosis (اووالوسیتوز):

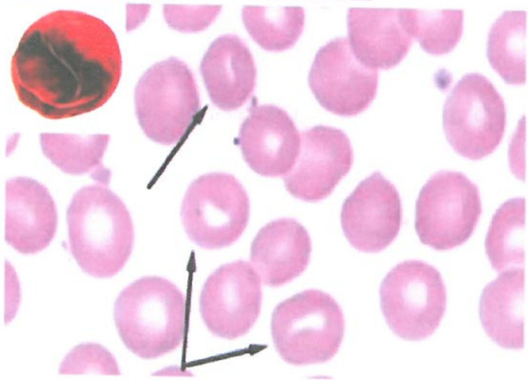
در فرم غالب آن **اختلال در α- اسپکترین مسؤول ۶۵٪ موارد** و اشکال در β–اسپکترین مسؤول ۳۰٪ موارد است.

بین مقدار الیپتوسیتوز داخل خون و علائم بالینی ارتباطی وجود ندارد و گاهی ۱۰۰٪ سلول‌ها بیضی شکل هستند، ولی آنمی خفیف است. علائم بالینی و درمان مشابه HS است.



۳) Stomatocytosis:

شکل سفیدی مرکزی RBC ها شبیه دهان ماهی است . RBCها یک ناحیه **رنگ پریده مرکزی خطی** دارند. این اختلال به دلیل موتاسیون در یک ژنی می باشد که سبب احتباس شدید سدیم در داخل سلول و دفع زیاد پتاسیم به خارج سلول می شود و به دنبال آن آب داخل سلول زیاد می شود و یک خط عرضی داخل RBC ایجاد می شود و مقدار MCHC کم می شود و گاهی اوقات در فرد دچار سودوهایپرکالمی رخ می دهد. با افزایش سدیم داخل RBC همراه با از دست دادن همزمان پتاسیم مشخص می‌شود و اغلب همولیز خفیف است. توارث اتوزومال غالب دارد. معمولا این بیماران علامتی ندارند و **نباید اسپلنکتومی انجام شود**، چون RBC ها تمایل دارند به هم بچسبند پس با برداشتن طحال احتمال حوادث ترومبوآمبولیک زیادتر می‌شود.

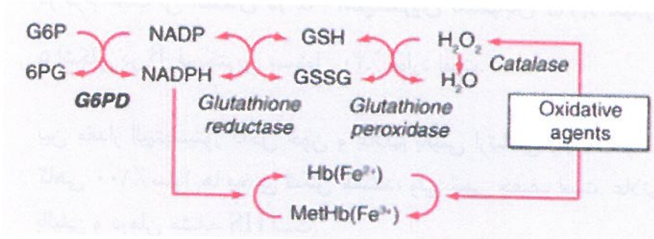


B) اختلالات آنزیماتیک RBC

سیستم آنزیمیRBC دو نقش دارد:

۱- تأمین ATP

۲- جلوگیری از آسیب اکسیداتیو Hb و سایر پروتئین‌ها



۱) کمبود G6PD یا مسیر Redox یا شانت هگزومنوفسفات (HMP):

گلوتاتیون داخل سلولی احیاء شده (GSH) نقش حفاظتی در مقابل عوامل اکسیداتیو دارد. در بیماران دچار کمبود G6PD ، گلوتاتیون احیا نمی‌شود و نقش حفاظتی آن اعمال نشده و غشای سلول پاره می‌شود.

(ژن G6PD وابسته به X است.)

بنابراین مردان ممکن است یا طبیعی یا دچار کمبود G6PD باشند. در مقابل زنان می‌توانند طبیعی، هوموزیگوت (دچار کمبود) یا هتروزیگوت (در وضعیت واسطه‌ای) باشند. گاهی اوقات به دلیل پدیده غیر فعال شدن کروموزوم X (پدیده لیون) زنان هتروزیگوت موزاییک محسوب می‌شوند، طوری که نسبت سلول‌های طبیعی به سلول‌های دچار کمبود G6PD و در نتیجه شدت تظاهرات بالینی متغیر خواهد داشت و می توانند علایم را نشان دهند.

طیف وسیعی از انواع کمبود G6PD وجود دارد و یک **مقاومت به پلاسمودیوم فالسی پاروم ایجاد می‌کند.**

علائم بالینی: تعداد زیادی از موارد **بدون علامت** هستند، با این وجود، خطر **زردی نوزادی (روزهای دوم و سوم) و آنمی‌همولیتیک بدنبال تماس با عوامل اکسیداتیو** در تمام آنها افزایش یافته است. در دسته‌ای از نوزادان (بویژه در صورت همراهی با نارس بودن، عفونت یا عوامل محیطی مثل استفاده از قرص نفتالین وکافور در رختخواب کودک) ممکن است زردی بسیار شدید باشد و در صورت عدم درمان می‌تواند کرن‌ایکتروس و آسیب عصبی هم ایجاد کند.

زردی نوزادی و فاویسم از شایع‌ترین‌ها محسوب می‌شوند.

نکته: کمبود این آنزیم در همه بافت‌ها مشهود است ولی اغلب علامتی ایجاد نمی‌کند و در ضمن اقلیت بسیار کوچکی از مبتلایان به کمبود G6PD آنمی همولیتیک متوسط تا شدید دارند.

عوامل شروع کننده همولیز:

۱- **داروها**

۲- **عفونت** (بخصوص نوع ویرال)

نکته: برخلاف باور عمومی رایج دانه باقلا و گرده‌های دیگر باعث شروع حملات فاویسم نمی‌شود.

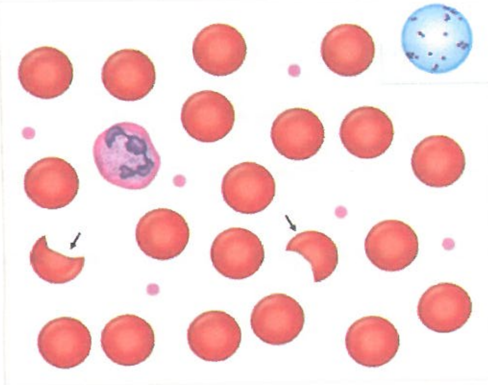
علایم پس از تأثیر عوامل فوق، به علت همولیز اینترکورپوسکولار و بخشی از آن اینتراوسکولار ایجاد می شود. در هنگام حمله اغلب **ضعف، بی‌حالی، درد شکمی یا درد کمر** دارند و پس از چند ساعت تا ۳-۲ روز **زردی و ادرار تیره** پیدا می‌شود (در فاویسم شروع حملات می‌تواند بسیار شدید باشد). شدت آنمی از بدون علامت تا وابسته به تزریق خون متغیر است.

طحال بزرگ و سنگ کیسه صفرا در سنین بالاتر در موارد مزمن دیده می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی: اغلب آنمی با **شدت متغیر و از نوع نرموکروم و نرموسیتیک** است. در لام خون محیطی آنیزوسیتوز، پلی‌کرومازی و NRBC و **اسفروسیتوز** دارند و درصد رتیکولوسیت بالاست.

پوئی‌کیلوسیت های عجیب و غریب، **Hemighost** (RBCهایی که هموگلوبین آن‌ها بطور ناهمگن پخش شده است)، **Bite cell** و **Blister cell** . همچنین اجسام Heinz در رنگ آمیزی Supravital دیده می‌شود که بدلیل رسوب هموگلوبین دناتوره است.

سطح LDH بالا، Bill بالا و هاپتوگلوبولین پایین است.



Peripheral blood smear in G6PD deficiency with "bite cells" (arrows). Inset shows Heinz bodies (supravital stain).

نکته: در برخی موارد **سطح G6PD در گرانولوسیت‌ها هم پایین است که سبب آسیب اکسیداتیو می‌شود و فرد را مستعد عفونت باکتریال می‌کند.**

توجه: **درصد اندکی از بیماران مبتلا به نقص G6PD، به کم خونی همولیتیک مزمن غیراسفروسیتی با شدت متغیر مبتلا هستند.**

بیمار در اغلب موارد یک مرد است که معمولا سابقه‌ی زردی نوزادی دارد وممکن است با کم خونی یا زردی توجیه نشده یا بعدها در طول حیات، به علت سنگ کیسه‌ی صفرا مراجعه نماید. ممکن است طحال بزرگ باشد. کم خونی، معمولا نرموماکروسیتی همراه با رتیکولوسیتوز است. بیلی‌روبین و LDH افزایش یافته‌اند. اینها هم مستعد آسیب اکسیدان حاد نیز هستند.

تشخیص: شک به نقص G6PD با روش‌های غربالگری یا **نیمه کمّی** تأیید می‌گردد. اما در بیماری که یک حمله همولیز حاد داشته است باید از روش‌های کمّی اندازه‌گیری G6PD استفاده می‌شود. در طی **حمله حاد** اغلب RBCهای پیر لیز می‌شوند و RBCهای جوانتر که دارای G6PD بالاتری هستند، باقی می‌مانند، بنابراین انجام **تست نیمه کمی در هنگام حمله توصیه نمی‌شود و نیاز به یک تست کمّی برای تشخیص قطعی دارد.**

درمان: پیشگیری از عوامل محرک مثل داروها، باقلا یا درمان سریع عفونت و تجویز اسید فولیک است.

در **هنگام حمله همولیتیک فقط درمان حمایتی شامل دیورز و تجویز خون (در صورت لزوم)** است.

هر چند علائم تخریب داخل طحال وجود ندارد، ولی عمل اسپلنکتومی در موارد شدید و در فرم مزمن مفید بوده است.

در موارد خفیف فقط تجویز اسیدفولیک کفایت می‌کند.

۲) کمبود پیرووات کیناز (PK):

بیماری نادری است که در دوران نوزادی با **زردی، رتیکولوسیتوز شدید تظاهر می‌یابد.** شدت کم‌خونی بیمار بسیار متغیر است. موارد خفیف گاهی در دوران بزرگسالی معلوم می‌شوند، مثل زمان بارداری.

پیرووات کیناز در مرحله آخر تولید ATP نقش دارد و کمبود آن موجب بالا رفتن دی‌فسفوگلیسرات (DPG) می‌شود. با بالا رفتن DPG تحویل اکسیژن به بافت‌ها زیادتر شده و علائم بیماری تا حد زیادی قابل تحمل می‌شود. چون هیپوکسی بافتی ایجاد نمی‌شود.

درمان: شامل تجویز **اسید فولیک، تزریق خون و دسفرال است.** در موارد شدید اسپلنکتومی و کله سیستکتومی و یا پیوند مغز استخوان لازم است.

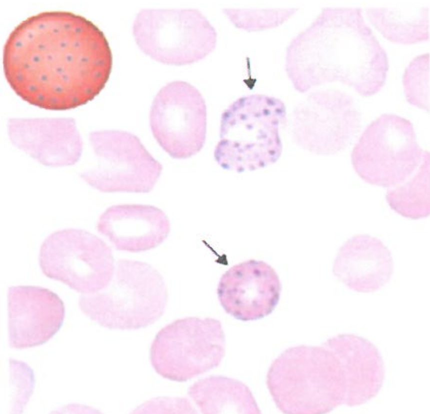
نکته مهم: در **کمبود پیرووات کیناز اساسا یک آنمی خفیف جبران شده وجود دارد لذا در برخی موارد مثل بارداری آنمی همولیتیک خفیف ممکن است خودش را آشکار سازد.**

۳) کمبود Pyrimidin- 5- Nucleotidase (P5N):

کمبود P5N پس از کمبود G6PD و پیرووات کیناز در رتبه سوم قرار دارد. یک آنزیم کلیدی در کاتابولیسم اسیدهای نوکلئوئید برای بلوغ RBCها است .

باعث یک آنمی مزمن با RBCهای با ظاهر basophilic sttipling در PBS (رسوب Hb در غشاء RBC بصورت دانه‌های ریز) می‌شود و درمان آن اسپلنکتومی است.

نکته: HA ناشی از مسمومیت با سرب فنوتیپی شبیه به P5N دارد.



Basophilic stippling.

داروهایی که در بیماران مبتلا به نقص G6PD خطر همولیز بالینی به همراه دارند			
	خطر قطعی	خطر محتمل	خطر مشکوک
ضد مالاریاها	پریماکین داپسون / کلرپروگوآنیل	کلروکین	کینین
سولفونامیدها / سولفون‌ها	سولفامتوکسازول other داپسون	سولفاسالازین سولفادیمیدین	سولفی‌سوکسازول سولفادیازین
ضد باکتری / آنتی بیوتیک	کوتریموکسازول نالیدیکسیک اسید نیتروفورانتوئین نیریدازول	سیپروفلوکساسین نورفلوکساسین	کلرامفنیکل پارا- آمینوسالیسیلیک اسید
تب‌بر / مسکن	استانیلید فنازوپیریدین	استیل سالیسیلیک اسید با دوز بالا (3< گرم در روز)	استیل سالیسیلیک اسید 3> گرم در روز استامینوفن فناستین
دیگر	نفتالین متیلن بلو	آنالوگ‌های ویتامین K اسید آسکوربیک 1> گرم راسبوریکاز (Rasburicase)	دوکسوروبیسین پروبنسید

۴) Familial (Atypical) Hemolytic –uremic syndrome:

یک اختلال نادر فامیلیال است که کودکان بیمار علائمی مانند آنمی همولیتیک، داشتن شیستوسیت در خون محیطی، LDH بالا و ترومبوسیتوپنی خفیف و نارسائی حاد کلیه دارند.

علت این اختلال خود RBC نیست (اختلال خارج RBC است) بلکه اشکال‌ذاتی در تنظیم جزء C3 کمپلمان است که سبب می‌شود هنگامی که یک اختلال ثانویه مثل عفونت رخ دهد مسیر فرعی کمپلمان بدون مهار و تنظیم کننده فعال می‌شود و سبب تخریب سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک کلیه می‌شوند و بدنبال آن آنمی همولیتیک تروماتیک ایجاد می‌شود این اختلال اغلب خودمحدود است ولی گاهی تا ۱۵٪ سبب مرگ می‌شود ولی چون یک بیماری مادرزادی است اغلب با عودهای مکرر همراه می‌باشد.

درمان: در موارد حاد بهترین اقدام پلاسمافرز یا تعویض پلاسما به همراه جایگزین کردن تنظیم کننده کمپلمان است و جهت درمان‌های نگهدارنده می‌توان از Eculizumab که مهار کننده C5 است استفاده کرد.

مصرف مداوم Eculizumab به دلیل موارد عود حتی پس از رمیسیون کامل توصیه نمی‌شود و بیمارانی که دچار عود شده‌اند به شروع مجدد دارو پاسخ می‌دهند.

نکته: آنمی همولیتیک ناشی از داروها:

داروهای زیادی می‌توانند سبب بروز همولیز شوند و دو نمونه کلاسیک آن عبارتند از:

۱- **دارو به عنوان هاپتن عمل می‌کند یعنی مجموع دارو+ غشاء RBC** با هم در کل به عنوان یک آنتی‌ژن سبب ایجاد آنتی‌بادی می‌شوند و بدنبال آن لیز RBC رخ می‌دهد بنابراین تست کومبس فقط در حضور دارو مثبت می‌شود مثال این حالت پنی‌سیلین است.

۲- **دارو سبب تغییر یک Ag سطحی RBC می‌شود** مثل داروی متیل دوپا که سبب تغییر شکل آنتی‌ژن e-Rh می‌شود و Ab ضد RBC تولید شده و تست کومبس بدون نیاز به داروی متیل دوپا مثبت است.

آنمی همولیتیک اکتسابی

علل آن عبارتند از:

۱) عوامل مکانیکال

a) **march hemoglobinuria (هموگلوبینوری بدنبال رژه رفتن):** که بدلیل دویدن روی سطح سفت و یا رژه رفتن ایجاد می‌شود و بیماران دچار هموگلوبینوریِ ثانویه به لیز می‌شوند و همچنین دونده ماراتون.

b) **MAHA (میکروآنژیوپاتیک همولیتیک آنمی):** در MAHA تمام اندکس‌های خونی و آزمایشگاهی مشابه سایر

آنمی‌های همولیتیک است، اما چون لیز در این بیماری از نوع مکانیکال است. **کومبس در این بیماران منفی است.** از طرفی ممکن است به علت تکه تکه شدن و اتصال مجدد تکه‌های RBC در این بیماران fragmented RBC یا **شیستوسیت** دیده شود.

انواع بیماری‌های این دسته شامل: DIC، TTP، HUS، HELLP و دریچه‌های مصنوعی.

۲) عوامل توکسیک و دارویی

مثل اکسیژن هیپرباریک (۱۰۰٪)، نیترات‌ها، کلرات‌ها، داپسون، سیس پلاتین، مس، سرب و آرسین (arsine) و استیبین (stibine). حتی در افرادی که کمبود G6PD ندارند هم می‌توانند باعث همولیز شوند، آنمی همولیتیک ناشی از مسمومیت با سرب با Basophilic stpilling همراه است.

نکته: داروها علاوه بر ایجاد استرس اکسیداتیو از چند طریق دیگر هم می‌توانند آسیب رسان باشند:

۱- دارو مثل یک هاپتن عمل کرده و Ab در حضور دارو تولید می‌شود **مثل پنی‌سیلین (در این حالت همولیز فقط در حضور دارو صورت می گیرد و به محض توقف تجویز دارو همولیز فروکش می‌کند.)**

۲- **تولید** Ab بر علیه دارو و واکنش متقاطع با RBC مثل **متیل دوپا که در تعداد اندکی از بیماران تولید پادتن ضد e-rh را در بیمارانی که این آنتی‌ژن را دارند تحریک می‌کند.** (متیل دوپا باعث تغییر Ag، e-rh در سطح RBC هایی که این Ag را دارند، می‌شود) **با قطع دارو همولیز به تدریج فروکش می‌کند.**

برای DX این آنتی‌بادی‌ها ۲ دسته تست وجود دارد:

۱.کومبس مستقیم ۲. کومبس غیرمستقیم

۱-**کومبس مستقیم :** RBC ها از فرد بیمار گرفته می‌شود اگر بر روی این RBCها از قبل آنتی‌بادی وجود داشته باشد، یک آنتی‌بادی، به نام آنتی‌هیومن آنتی‌بادی به این RBCها اضافه می کنیم که سبب رسوب اینRBCها می‌شود (تست کومبس مستقیم مثبت می‌شود)

۲-**کومبس غیرمستقیم:** در این تست پلاسمای بیمار گرفته می‌شود، سپس RBCهایی با گروه خونی مطابق با بیمار را از یک فرد سالم می‌گیرند و به پلاسمای فرد بیمار به همراه آنتی هیومن آنتی‌بادی اضافه می‌کنند اگر رسوب RBCها صورت گرفت یعنی آنتی‌بادی آزاد در سرم فرد بیمار وجود داشته باشد. (تست کومبس غیرمستقیم مثبت می‌شود)

۳) عفونت‌ها

عفونت‌های ایجاد کننده همولیز شامل: مالاریا، عفونت با E.Coli (عامل HUS)، کلستریدیوم پرفرنجنس، اندوکاردیت و Sepsis می‌باشد.

آنمی همولیتیک اتوایمیون (AIHA)

علت آن تولید آنتی‌بادی‌هایی برعلیه آنتی‌ژن‌های سطح RBC است. با دو مکانیسم RBC می‌تواند لیز شود:

۱-**همولیز خارج عروقی:** بخش FC آنتی‌بادیِ اتصال یافته به RBC ، به **گیرنده FC روی ماکروفاژهای طحال، کبد و BM وصل می‌شود** و سبب لیز RBC می‌شود.

این آنتی بادی از نوع IgG بوده و اصطلاحا به آن Warm گویند (یعنی در دمای بدن همولیز صورت می‌گیرد) این نوع همولیز اکثرا مزمن است و سبب اسپلنومگالی می‌شود.

۲-**همولیز داخل عروقی:** آنتی‌بادی‌ها اساسا از نوع IgM هستند و زمانی که فرد در سرما قرار می‌گیرد IgM (cold AB) روی RBC می‌نشیند. با واسطه C است.

رسوب Ag-AB بر روی RBC قادر به فعال کردن کمپلمان می‌باشد و پس از اینکه فرد در محیط گرم قرار گرفت به صورت مستقیم RBC در داخل عروق از بین می‌رود و ایجاد یک فرایند همولیتیک حاد می‌کند.

علایم بالینی: ترپاد تشخیصی AIHA:

۱. **بروز آنمی و افت Hb حتی تا کمتر از ۴ g/dl**
۲. **زردی**
۳. **طحال بزرگ**

نکته: رتیکولوسیتوز به طور شایع در این بیماری دیده می‌شود اما در موارد شدید که رتیکولوسیت‌ها هم لیز می‌شوند، دیده نمی‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی آنمی همولیتیک اتوایمیون:

۱- **در همولیز داخل عروقی هموگلوبین و هموسیدرین ادرار بالا می‌رود** و در همولیز خارج عروقی نرمال است.

۲- با استفاده از تست **کومبس** می‌توان آنتی‌بادی روی RBC و در گردش خون را تشخیص داد.

از آن‌جا که مبنای تشخیص ما میزان آنتی‌بادی روی سطح RBC است، در صورت وجود آنتی‌بادی‌ها بالقوه که با تعداد کمتری هم باعث همولیز می‌شوند، جواب تست می‌تواند به طور کاذب منفی شود.

۳- در برخی موارد اتوآنتی‌بادی جنبه اختصاصی دارد مانند **آنتی‌بادی ضد e-Rh (مثلا در مصرف متیل دوپا این نوع آنتی‌بادی تشکیل می‌شود) و در اکثر موارد غیر اختصاصی است.** در موارد غیر اختصاصی باید حتما SLE و CLL را رد کرد. (SLE ، آنتی‌بادی Warm ایجاد می‌کند)
در Cold AB , Warm AB تست کومبس مستقیم و غیرمستقیم می‌تواند مثبت شود.
نکته: به مجموع ITP+AIHA: **سندرم Evans** گفته می‌شود. شایعترین علت این سندرم SLE است. در کودکان حاکی از وجود سندرم‌های نقص ایمنی بطور همزمان است.

درمان آنمی همولیتیک:

در موارد حاد و شدید حملات AIHA درمان **حمایتی** است و نیاز به تزریق خون و دوز بالای استروئید وجود دارد و در صورت نیاز، تجویز گروه خونی ناسازگار هم بلامانع است. درمان در آنتی‌بادی Warm عبارتست از:

۱) **تجویز استروئید (پردنیزون) با دوز 1mg/kg** در بیش از نیمی از موارد مفید است ولی با قطع درمان عود شایع است.

۲) در کسانی که دچار عود شده‌اند یا نیازمند **بیش از 15mg/d پردنیزون** هستند از درمان دوم استفاده می‌شود که استفاده از **استروئید + ریتوکسیماب (آنتی CD20) است.**
ریتوکسیماب در ۸۰درصد موارد منجر به بهبودی می‌شود و درمان با آن تکرار پذیر است. عارضه آن لکوانسفالوپاتی است. در صورت عدم جواب به ریتوکسیماب، اسپلنکتومی انجام می‌شود.

۳) داروهای سیتوتوکسیک و IVIg خط سوم هستند. (در موارد مقاوم، پیوند B.M از خود یا دیگران موفق بوده است).

Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH)= هموگلوبینوری حمله‌ای سرد

نادر بوده و در کودکان دیده می‌شود و **خود محدود** است. (قبلا توسط عفونت‌های سیفلیسی ایجاد می‌شد)
Case تیپیک، کودکی است با سابقه عفونت وایرال اخیر بخصوص با EBV یا آدنوویروس که در حین مواجهه با سرما دچار آنمی همولیتیک (رنگ پریدگی، ایکتر و ادرار تیره) شده است. **بیماری اینتراواسکولار می‌باشد.**

مشخصه آن حضور آنتی‌بادی از نوع IgG دو مرحله‌ای Donath-Landsteiner است که در درجه حرارت پایین Ab به RBC متصل می‌شود و پس از رسیدن دما به 37°C IgG با فعال کردن سیستم کمپلمان سبب لیز RBC (همولیز داخل عروقی) می‌شود.

این بیماران تست کومبس مثبت دارند. (IgG Ab بر علیه آنتی‌ژن P بر روی RBC ایجاد می‌شود)
درمان: حمایتی (جلوگیری از مواجهه با سرما) و تزریق خون است.

(CAD) Cold agglutinin Disease= بیماری آگلوتینین سرد:

یک اختلال مزمن بوده و در افراد مسن خصوصا خانمها شایعتر است.
آنتی‌بادی از جنس IgM است که علیه آنتی‌ژن-I ، روی RBC حساس شده قرار گرفته و هنگامی که درجه حرارت محیط از 37°C پایین‌تر می‌آید، سبب لیز RBC داخل رگ می‌شود.

این بیماری در واقع فرم خفیفی از ماکروگلوبولینمی والدون‌اشتروم است و یا IgM-Monoclonal gammapathy **است که سلول‌های B ، تولید بیش از حد IgM دارند.** علامت آن ایسکمی انگشت و لاله گوش است در لام، RBCها به هم چسبیده‌اند.

پس می‌توان آن را یک **لنفوم سلول B بالغ با درجه پایین** در نظر گرفت ولی بقیه علائم والدشتروم را ندارند ولی یک قله در الکتروفورز پروتئین دارند.
درمان: در فرم‌های خفیف پرهیز از تماس با سرما کفایت می‌کند. در **موارد شدید درمان مشکل است** چون تزریق خون چندان مؤثر نیست (بدلیل اینکه RBCهای فرد دهنده اغلب I–مثبت هستند و به سرعت از جریان خون حذف می‌شوند)، در این موارد

داروهای سیتوتوکسیک بطور محدود و کوتاه مدت موثر هستند، ولی پلاسما فرز در فواصل کم و Rituximab موثرتر هستند. استروئید و طحال برداری غیرموثر هستند.

توجه: در درمان بیماری‌هایی که منشأ Cold Ab دارند استروئید و اسپلنکتومی جایگاهی ندارد.

نکته: در صورت الزام درمان حمایتی با تزریق خون، کیسه‌های تزریق باید گرم باشند.

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه= :Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه یک بیماری **اکتسابی** است. طول عمر بیماران بدون درمان ۲۰-۱۰ سال است.

تریاد تشخیص آن عبارتند از:

۱) **همولیز داخل عروقی مداوم با عودهای مکرر که کومبس منفی است**

۲) **پان سیتوپنی و کمبود ذخیره آهن (فریتین پائین)**

۳) **ریسک ترمبوز وریدی**

نکته: هر گاه بیماری با **همولیز داخل عروقی و درد شکم** مراجعه نماید، اولین تشخیص PNH است، مگر خلافش ثابت شود.

مدرکی مبتنی بر استعداد ژنتیکی برای این بیماری وجود ندارد در مرد و زن برابر است.

پاتوفیزیولوژی PNH:

علت PNH **حساس شدن غشاء بخصوص RBC ها به اثرات کمپلمان است.** هم مسیر اصلی فعال سازی کمپلمان که مسئول همولیز مزمن اینتراوسکولار است و هم مسیر فرعی که مسئول تشدید همولیز در طی عفونت‌ها است، هر دو دخالت دارند.

نقص اصلی روی غشاء RBC، نبود CD59 و کمتر CD55 است. علت این اختلال جهش جدید در ژن سلول‌های بنیادین خونساز (یعنی جهش سوماتیک است) است که مسئول سنتز یک پروتئین است بنام Glycosyl Phosphatydil Inositol (GPI) که عامل اتصال CD59 روی غشاء RBC است. پس از جهش اکتسابی این ژن درون BM دو دسته سلول خونساز بوجود می‌آید (موزائیک):یکی دسته کلونی PNH و یک دسته سالم یا بدون PNH هستند. در خون هم RBCها دو دسته می‌شوند، بدین ترتیب شکل بالینی PNH بسیار متغیر می‌شود.

نبود CD59 روی RBC باعث میشود کمپلمان به راحتی روی RBC متصل شده و منجر به لیز آن شود.

از آنجائی که کمپلمان در اثر اسیدوز فعال می شود بنابراین بیماران در **طول شب** که بصورت فیزیولوژیک دچار **اسیدوز تنفسی** می شوند علایم را ناگهانی بروز خواهند داد به همین دلیل به آن Nocturnal گویند. یعنی بیمار به پزشک مراجعه می‌کند چون یک روز صبح «خون به جای ادرار» دفع کرده است.

نکته: **علت ترومبوز در اینها، تجمع پلاکت‌های فاقد CD59 توسط کمپلمان می‌باشد.**

نکته: سه بیماری وجود دارد که احتمال تبدیل شدن به یکدیگر را دارند: PNH، آنمی‌آپلاستیک و MDS.

یک عارضه کمتر شایع PNH **تبدیل شدن به آنمی آپلاستیک** است، که اساسا یک بیماری اتوایمیون با واسطه T-Cell است. در واقع معتقد هستند که PNH اساسا یک آنمی آپلاستیک است که کلون‌های PNH مثبت داخل مغز استخوان از آسیب سلول‌های T در امان هستند و علائم اصلی AA را ماسکه می‌کنند.

علایم بالینی PNH:

✓ **بیشترین علامت بیماران هماچوری واضح است** و در برخی موارد خفیف، به هنگام بررسیِ آنمی تشخیص داده می‌شود.

✓ گاهی از ابتدا آنمی با ترومبوسیتوپنی یا نوتروپنی و یا هر دو مورد همراه است. این بیماران برخلاف سایر همولیزهای داخل عروقی به شدت **کمبود آهن سرم دارند.**

✓ بندرت اولین علامت بیمار **ترومبوز وریدهای شکمی** که سبب درد شدید شکمی می‌شود. اگر ترومبوز ورید کبدی ایجاد شود، موجب **سندرم بودرکیاری** (آسیت حاد، هپاتومگالی) می‌شود.

شایعترین علل مرگ در PNH به ترتیب عبارتند از:

۱. ترمبوز وریدی ۲. نوتروپنی و بدنبال آن عفونت ۳. ترمبوسیتوپنی و بدنبال آن خونریزی

نکته: PNH ممکن است به **آنمی آپلاستیک و بندرت، به AML تبدیل شود. همچنین** PNH ممکن است در بیمارانی که قبلا آنمی آپلاستیک داشته‌اند، روی دهد.

◆ تشخیص PNH:

۱) شایعترین یافته **آنمی نرموکروم ماکروسیتیک است.** **گاهی رتیکولوسیتوز تا ۲۰٪ وجود دارد** که سبب افزایش MCV می‌شود، (ولی اگر دفع آهن از ادرار سبب فقر آهن شود **میکروسیتیک می‌شوند).**

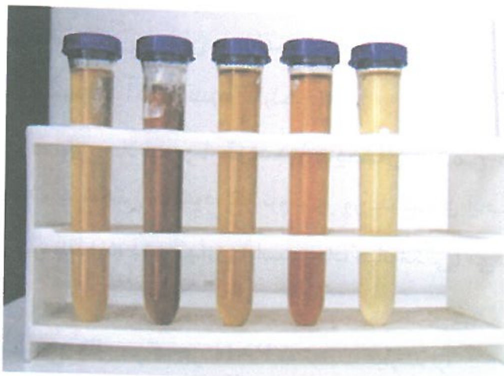
۲) Bil بالا، LDH **بشدت بالا و هاپتوگلوبین پایین است.**

۳) **کومبس منفی است و هموگلوبینوری، هیپرپلازی اریتروئید در BM وجود دارد،** ولی اگر AA ایجاد شود مغز استخوان هیپوسلولار می‌شود.

۴) در حال حاضر استاندارد طلایی تشخیص، **فلوسیتومتری روی گرانولوسیت‌ها و RBC برای پیدا کردن CD59 CD55, است.** اگر در فلوسیتومتری بیش از ۵٪ RBCها و یا بیش از ۲۰٪ گرانولوسیت ها فاقد CD59 یا CD55 باشد تشخیصی است.

نکته: در آنمی آپلاستیک هم ممکن است فلوسیتومتری CD59 منفی باشد.

روش‌های **تست سوکروز** غیر قابل اعتماد هستند و تست Ham (تماس RBC با اسید) هم، همه جا در دسترس نیست ولی قابل اعتماد است.



تغییر رنگ نمونه های ادرار متناوب در بیمار مبتلا به PNH

◆ درمان PNH:

- **در موارد PNH خفیف و آنمی: تزریق خون فیلتر شده** لازم است. **تجویز اسیدفولیک (حداقل ۳ میلی‌گرم) در روز اجباری است** و آهن در این افراد باید با احتیاط مصرف شود. زیرا دادن آهن باعث می‌شود که مغز استخوان این افراد RBC معیوب بسازد و باعث فعال شدن کمپلمان شود در نتیجه همولیز در این افراد بدتر می‌شود (همراه با دادن آهن باید از کورتون نیز استفاده کرد) و در کل آنمی فقر آهن را در این افراد به طور کامل جبران نمی‌کنیم. **استفاده از استروئید طولانی مدت بی‌مورد است** ، مگر در تجویز با Fe، زیرا کورتون از Fix شدن کمپلمان جلوگیری می‌کند.
- **تنها درمان قطعی ، پیوند آلوژنیک BM است.** در صورت داشتن خواهر یا برادر با HLA همسان باید BMT به هر بیمار جوان مبتلا به شکل شدید بیماری پیشنهاد گردد.
- **درمان دیگر Eculizumab** است یک Ab منوکلونال ضد کمپلمان C5 می‌باشد که آبشار کمپلمان را مهار می‌کند و باعث **کنترل همولیز** می‌شود. نیاز به تزریق خون را در غالب بیماران کاهش می‌دهد. استفاده از این دارو باعث کاهش موارد پیوند BM شده است. به دلیل هزینه بالا کمتر می‌توان از آن استفاده کرد.
- **در موارد ابتلا به آنمی آپلاستیک (PNH-AA) : درمان با سرکوب‌گر ایمنی مثل ALG و ATG (آنتی‌بادی‌های ضد T-Cell) و یا سیکلوسپورین A ضروری است.** این درمان‌ها روی ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی مؤثر هستند، ولی اثر فوری کمی روی همولیز دارند.
- **در موارد ترمبوز وریدی یا افزایش انعقاد پذیری پیگیری مداوم همراه با ضد انعقاد توصیه می‌شود.**

کم خونی ناشی از خونریزی حاد

خونریزی با دو مکانیسم سبب آنمی می‌شود:

۱- دفع مستقیم خون

۲- فقر آهن (در صورت مزمن شدن)

وقایع پشت سر هم در طی خونریزی:

۱) **اول هیپوولمی روی** می‌دهد و خونرسانی به اعضای حیاتی مثل مغز و کلیه کم می‌شود، ولی اغلب غلظت Hb نرمال می‌ماند.

۲) **تحریک بارورسپتورها** و گیرنده‌های کششی، سبب آزادسازی وازوپرسین و شیفت مایع از کمپارتمان خارج عروقی به کمپارتمان داخل عروقی و رقیق شدن خون می‌شود. پس هیپوولمی بتدریج به آنمی تبدیل می‌شود. **اگر پس از ۳ روز Hb به حد ۷ برسد، یعنی نیمی از حجم خون از دست رفته است.**

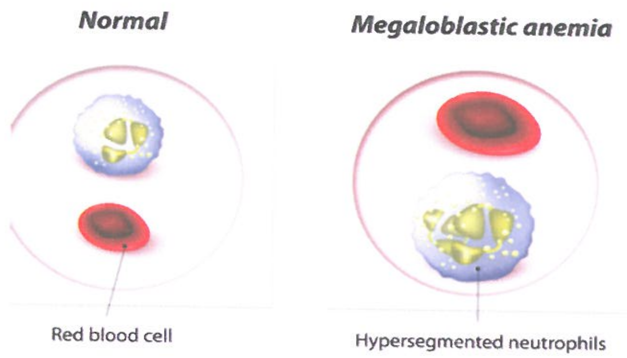
۳) **به شرطی که خونریزی ادامه نیابد**، پاسخ مغز استخوان به تدریج کم خونی را جبران خواهد کرد.

درمان: قدم اول کشف و اصلاح خونریزی است. **در خونریزی حاد چون تطابق صورت نگرفته اغلب تزریق خون لازم است،** ولی در خونریزی‌های مزمن چون تطابق صورت گرفته، در ابتدا ضرورتی برای تزریق خون وجود ندارد.

نکته: هر موقع افت سریعی در هموگلوبین رخ دهد شرح حال بیمار هر چه باشد باید شک به کم خونی حاد پس از خونریزی را برانگیزد و نباید خونریزی‌های داخلی را از نظر دور داشت.

نکته: تزریق پلاسما به دلیل عدم رقیق شدن فاکتورهای انعقادی که معمولا پس از تزریق سرم سالین صورت می‌گیرد و در روند انعقاد اختلال ایجاد می‌کنند در اولویت درمانی قرار می‌گیرند.

آنمی مگالوبلاستیک



کوبالامین (Vit –B12)

منبع ویتامین B12 از **منابع حیوانی مانند گوشت، ماهی و لبنیات است.**

رژیم غذائی معمولی حاوی ۳۰-۵ μgr از آن است و روزانه ۳-۱ μgr دفع می‌شود (**مقدار مورد نیاز روزانه**). پس کمبود تغذیه‌ای آن **فقط در گیاهخواران مطلق** دیده می‌شود. **کل ذخیره کوبالامین بدن ۳-۲ mgr است و در صورت قطع کامل مصرف آن برای ۴-۳ سال کفایت می‌کند.** شایعترین علت فقر Vit B12، سوء جذب می‌باشد.

◆ جذب Vit B12:

کمتر از ۱٪ ویتامین B12 بصورت غیر فعال از مخاط دهان، دئودنوم و ایلئوم (بطور مساوی) جذب می‌شود و **بیش از ۹۹٪ آن با کمک فاکتور داخلی (IF) بصورت فعال از ترمینال ایلئوم جذب می‌شود.**

ویتامین B12 رژیم غذائی پس ازخوردن بوسیله آنزیم‌های معده از پروتئین‌های متصل به آن جدا می‌شود (این جداسازی به اسید معده نیاز دارد) و سپس به گلیکوپروتئین بزاقی موسوم به **هاپتوکورین (Haptocorrins)** متصل می‌شوند. در روده باریک هاپتوکورین به **کمک آنزیم‌های پانکراسی** هضم شده و کوبالامین از R-Binder جدا شده و به IF متصل می‌شود (IF از سلول‌های پاریتال معده ترشح می‌شود). کمپلکس IF-کوبالامین به ترمینال ایلئوم رفته، در آنجا IF به گیرنده cubilin موجود بر سلول‌های روده‌ای متصل شده و کمپلکس بداخل سلول‌های پرز روده وارد می‌شود. در آنجا IF تخریب و ویتامین B12 به **ترانس کوبالامین II متصل شده و وارد خون می‌شود** و به سمت سلول هدف میرود.

روزانه حدود ۵-۰/۵ μgr ویتامین B12 از طریق صفرا وارد روده می‌شود که مجددا به IF وصل شده و بازجذب می‌شود و یک **سیکل انتروهپاتیک بوجود می‌آید.** بدلیل وجود سیکل انتروهپاتیک، افرادی که سوء جذب کوبالامین دارند، سریعتر از گیاه‌خواران(که بازجذب کوبالامین در آنها سالم است) دچار کمبود کوبالامین می‌شوند. چون در گیاهخواران مطلق، بازجذب کوبالامین صفرا سالم است.

نکته: **Vit B12 در سرم توسط دو ناقل ترانس کوبالامین I, II منتقل می‌شود. TC-II واسطه انتقال Vit B12 بداخل سلول‌ها نیز هست.**

اسید فولیک

منابع آن شامل: اسفناج، گیاهان دارای برگ سبز، آجیل و جگر است.

رژیم غذایی روزانه متوسط حدود ۲۵۰ μgr فولات دارد. **نیاز روزانه آن ۱۰۰ μgr است.** ذخیره کل آن ۱۰mg و در کبد است و فقط **برای ۶-۳ ماه کافی است**، بنابراین کمبود آن به سرعت ایجاد می‌شود.

حدودا ۵۰٪ فولات خورده شده جذب می‌شود. **فولات از بخش فوقانی روده باریک جذب می‌شود** و در مخاط روده به 5MTHF (۵ متیل تتراهیدروفولات) تبدیل می‌شود.

روزانه حدود ۹۰-۶۰ μgr فولات از طریق صفرا دفع می‌شود که دفع این مقدار، به همراه فولات دفعی موجود در سلولهای روده‌ای ریزش کرده، باعث می‌شود سرعت ایجاد کمبود فولات در شرایط سوءجذب افزایش یابد. دو سوم فولات در پلاسما بصورت آزاد و یک سوم به آلبومین متصل است.

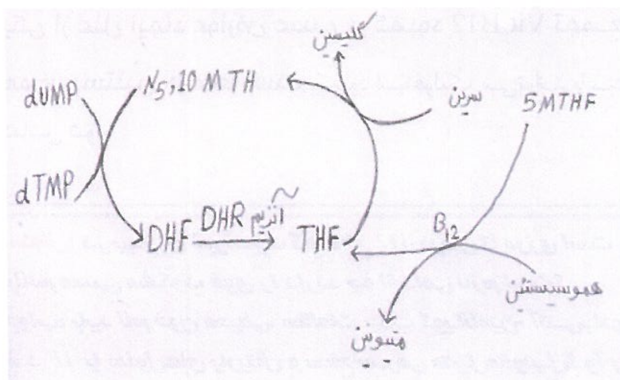
فولات به صورت کوآنزیم در سنتز پورین و پیریمیدین نقش دارد. پورین و پیریمیدین در **ساختن بازهای آلی** DNA، RNA نقش دارند. علاوه بر این، فولات کوآنزیم ساخت **متیونین** نیز هست. **در کمبود ویتامین B12 و فولات ساخت dTMP که لازمه ساخت DNA است مختل می‌شود و بدنبال آن تقسیم سلولی متوقف می‌شود.**

در سلول‌های بدن هر فردی DNA و RNA وجود دارد . در RNA **باز یوراسیل** و در DNA **باز تیمیدین** وجود دارد. بدن انسان قادر به ساخت تیمیدین نمی‌باشد، بنابراین هر فردی برای ساخت باز تیمیدین در بدنش، **یا احتیاج به مصرف خارجی تیمیدین دارد یا در بدن فرد باید یوراسیل از طریق اضافه شدن یک گروه متیل به تیمیدین تبدیل** شود.

در بدن انسان N5 و 10 MTHF (متیل تتراهیدروفولات 10 و N5) از طریق تبدیل شدن به N5 MTHF توسط اسید فولیک، dump (دزکسی یوریدین منوفسفات) را به dTMP (دزکسی تیمیدین منوفسفات) تبدیل می‌کند. اگر اسیدفولیک نباشد بازتیمیدین ساخته نشده و در نتیجه DNA در هسته ساخته نمی‌شود.

N5 متیل تتراهیدروفولات بعدا یک گروه متیل دیگر از دست می‌دهد و به DHF (دی‌هیدروفولات) تبدیل می‌شود. DHF توسط آنزیم (دی‌هیدروفولات ردوکتاز) مجددا به THF تبدیل و THF با گرفتن ۲ گروه متیل به 10MTHF و N5 تبدیل می‌شود (در این مرحله اسید آمینه سرین به گلیسین تبدیل می‌شود) و این چرخه مرتبا تکرار می‌شود.

نکته: برای تکرار این چرخه، احتیاج به اسیدفولیک می‌باشد.

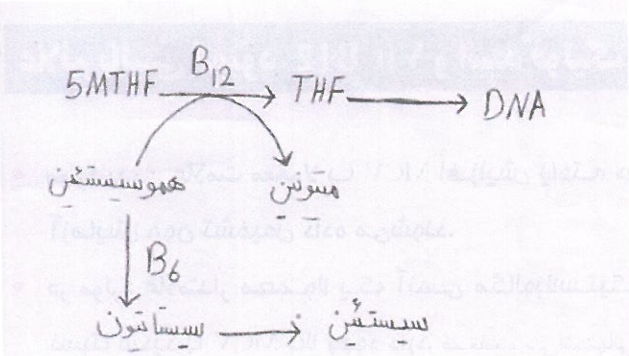


در صورت تکرار این چرخه، بدن علاوه براسید فولیک داخلی، احتیاج به مصرف فولات خوراکی نیز دارد. فرم خارجی اسید فولیک، ۵ متیل تتراهیدروفولات است و در بدن تحت تأثیر Vit B12 از فرم غیرفعال به فرم فعال آن (THF) تبدیل می‌شود.

Vit B12 یا کوبالامین علاوه بر این کار، اسید آمینه‌ی هموسیستئین را به میتونین تبدیل می‌کند. **هموسیستئین می‌تواند باعث تخریب جدار عروق و ترومبوز شود.**

توجه: اگر فردی کمبود Vit B12 داشته و برای درمان فقط از اسیدفولیک استفاده شود، آنمی بیمار برطرف می‌شود ولی ممکن است سایر علائم بیمار (علائم عصبی) بدتر شود.

هموسیستئین در اثر Vit B6 می‌تواند به سیستاتیون و در نهایت به سیستئین تبدیل شود. بنابراین **Vit B12** و **Vit B6** و **اسید فولیک** ۳ ویتامینی هستند که در متابولیسم هموسیستئین و همچنین در ساختن DNA نقش دارند.



توجه: متوترکسات، کوتری موکسازول و سولفاسالازین آنزیم DHF را مهار و از سنتز THF جلوگیری می‌کنند بنابراین **در مصرف این داروها حتما باید از اسیدفولیک** استفاده شود.

Vit B12 علاوه بر اعمال فوق می‌تواند متیل مالونیل CoA را تبدیل به ماده‌ای به نام سوکسینیل کولین کند. **متیل مالونیل کوآ یک ماده‌ی سمی برای اعصاب** می‌باشد و در صورتی که سطح متیل مالونیل CoA بالا رود در غشاء اعصاب رسوب کرده و باعث از بین رفتن میلین در اعصاب می‌شود.

نکته: افزایش سطح متیل مالونیل کوآ فقط در اثر کمبود Vit B12 دیده می‌شود و در کمبود اسیدفولیک وجود ندارد.

توجه: علائم عصبی در کمبود Vit B12 بیشتر از کمبود اسیدفولیک می‌باشد.

نکته: افزایش هموسیستئین درکمبود Vit B12، اسید فولیک و Vit B6 دیده می‌شود.

محل اصلی قرار گیری 5MTHF در پلاسما است ولی THF در درون سلول قرار دارد بنابراین در کمبودVit B12 سطح THF سلول کاهش ولی در داخل پلاسما سطح 5 MTHF افزایش می‌یابد این حالت را Methyl folate traping در داخل پلاسما یا THF hungry در داخل سلول می‌گویند. (غلظت سرمی فولات بالا می‌رود ولی غلظت درون سلولی آن کم می‌شود).

به همین دلیل است که در کمبود ویتامین B12، دادن اسیدفولیک باعث رفع آنمی می‌شود.

توجه: در کمبود اسید فولیک هم 5 MTHF و هم THF در پلاسما و سلول کاهش می‌یابد.

علائم بالینی کمبود Vit B12 و اسید فولیک

- **موارد بدون علامت معمولا با MCV افزایش یافته در آزمایش خون تشخیص داده می‌شوند.**
- **در موارد علامتدار معمولا یک آنمی مگالوبلاستیک نسبتا شدید با MCV بالا وجود دارد**، ضعف و بی‌اشتهائی شایع است و ممکن است کاهش وزن، اسهال یا یبوست نیز دیده می‌شود.

همچنین، التهاب زبان (glossitis)، شقاق گوشه لب (Cheilitis)، یک تب خفیف در بیماران به شدت کم خون، **زردی (غیرکونژوگه)** و تیره شدن برگشت پذیر پوست توسط ملانین، ممکن است در اثر کمبود فولات یا کوبالامین رخ دهد. علاوه بر تأثیر روی RBCها ممکن است سایر رده های خونی نیز درگیر شوند پس:

✓ **ترومبوسیتوپنی** شایع است، خصوصا در کمبود همزمان ویتامین C و مصرف الکل.

✓ اغلب **لکوپنی** هم وجود دارد که فرد را مستعد عفونت ریوی و ادراری می‌کند. در کمبود B12 عملکرد باکتریسیدال فاگوسیت‌ها مختل می‌شود. (پس کمبود B12 و فولات می‌تواند **پان سیتوپنی** ایجاد کند.)

✓ بیماران معمولا **هماتوپوئز غیر موثر** دارند یعنی مغز استخوان کاملا پرسلول است اما سلول قبل از خروج از BM لیز می شود.

✓ به همین دلیل بیماران اکثرا ایکتریک بوده و **LDHهای بسیار بالا دارند.** (Bill به ندرت بالاتر از ۵ خواهد بود). Hb بیمار به شدت کاهش می یابد در حالی که ممکن است علایم شدیدی ایجاد نکند. (چون مزمن است)

✓ بدلیل **اختلال در اپیتلیالیزاسیون مخاطی دهان، معده، روده باریک و مجاری ادراری-تناسلی:** گلوسیت، زبان گوساله ای، شقاق گوشه لب و اسهال به علت فقدان سلول پرز روده یا یبوست شایع است. سلول‌ها دچار ماکروسیتوز می‌شوند وتعداد سلول‌های چندهسته‌ای و سلول‌های در حال مرگ افزایش می‌یابد و **می‌تواند پاپ اسمیر را غیر طبیعی نماید.**

✓ بدلیل اثر روی گنادها باعث **نازائی در مرد و زن** می‌شود. کمبود فولات در زن باردار موجب تولد نوزاد نارس می‌شود. کمبود فولات و Vit B12، با سقط مکرر و نقایص لوله عصبی همراه است.

توجه: علایم خونی کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک شبیه به هم هستند، ولی **علایم عصبی بیشتر در کمبود Vit B12 است.** کمبود B12 می‌تواند باعث **نوروپاتی دو طرفه ستون قدامی و خلفی نخاع** و به مقدار کمتر عصب اپتیک شود، که در مردان شایع‌تر است و موجب ضعف عضلانی، اشکال در راه رفتن، گاهی دمانس، اختلالات روانی و بینائی می‌شود. **همچنین اختلال تکاملی مغز و هوشی در شیرخواران** دچار کمبود Vit B12 می‌تواند رخ دهد. **یکی از علل ایجاد عوارض عصبی در کمبود Vit B12 تجمع هموسیستئین در مغز است.** کمبود اسیدفولیک می‌تواند باعث دمانس شود.

***سئوال:** در بیماران غیرآنمیک که سطح B12 نرمال تا مرزی است و علائم عصبی مشکوک فوق را دارند چه اقدامی لازم است؟*

***جواب:** باید لام خون محیطی، مطالعات جذب کوبالامین، آنتی‌بادی ضد IF یا سلول‌های پاریتال و سطح سرمی متیل‌مالونیل‌کوآ را چک کرد و حداقل ۳ ماه درمان با Vit B12 تجویز شود تا مشخص شود علائم برطرف می‌شود یا نه.*

نکات:

- مصرف اسیدفولیک **قبل از لقاح و تا ۱۲ هفته اول جنینی** از ایجاد نقایص لوله عصبی (NTD) Nearal Tube Defect (شامل آنانسفالی، مننگومیلوسل، انسفالوسل و اسپاینا بیفیدا) تا ۷۰٪ می‌کاهد. احتمال شکاف کام و لب هم کم می‌شود.
- داروهای **ضد تشنج و ضد فولات** باعث بروز NTD می‌شوند. اختلال در آنزیم MTHFR ، هم می‌تواند باعث NTD در جنین و هم هیپرهموسیستئینمی در مادر شود.
- **اگر سطح** 100mμmol/L<Homocystein **باشد می‌تواند باعث IHD، PTE یا CVA شود** (به علت ایجاد defect در اندوتلیوم عروق).

علت بالا رفتن هموسیستئین کمبود یکی از سه آنزیم زیر می‌باشد: متیونین سنتاز، MTHFR و سیستاتیونین سنتاز.

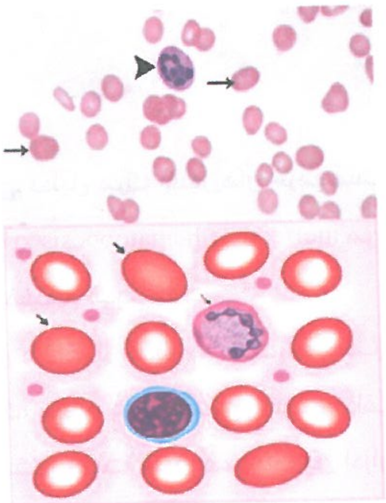
- پایین آوردن سطح هموسیستئین با تجویز فولیک اسید، Vit B12 ، Vit B6 امکان‌پذیر است، اما پایین آوردن آن در یک مطالعه در یک دوره ۵ ساله باعث کاهش وقایع قلبی عروقی در بیماران دیابتی و بیماران عروقی **نشده است ولی دادن اسیدفولیک تا ۱۸٪ ریسک CVA را کاهش می‌دهد.**
- **کمبود فولات با افزایش شیوع ALL، AML خصوصا در بالغین همراه است.**

مصرف فولات در دوران بارداری 0باعث کاهش شیوع ALL در دوران کودکی می‌شود. احتمال بروز کانسر کولورکتال را هم کم می‌کند (چون تجویز اسیدفولیک سلامت DNA را حین تقسیم سلولی تضمین می‌نماید). **سایر تومورهایی که با پلی‌مورفیسم فولات مرتبط هستند، عبارتند از: لنفوم فولیکولر، سرطان پستان و معده.**

- به علت اثری که اسید فولیک در تغذیه تومور می‌تواند داشته باشد در تومورهای ثابت شده باید از آن اجتناب نمود مگر اینکه آنمی مگالوبلاستیک شدید وجود داشته باشد.
- کمبود فولات ممکن است باعث بیماری‌های ارگانیک مغز می‌شود ولی هنوز قطعیت نیافته است. همچنین تزریق MTX داخل نخاعی می‌تواند آسیب نخاعی یا مغزی دهد.
- **بروز اختلالات روانی** هم در کمبود فولات و هم در کمبود Vit B12 شایع است. **بین بالا بودن سطح هموسیستئین و بروز آلزایمر رابطه وجود دارد** و با تجویز فولات، B12 و B6 در سن بالای ۶۵ سال از افت قدرت شناختی می‌توان جلوگیری کرد.

علایم آزمایشگاهی کمبود Vit B12 و اسیدفولیک

۱) لام خون محیطی: در PBS ماکرواووالوسیت، آنیزوسیتوز و پوئی‌کیلوسیتوز و **هیپرسگمنتاسیون هسته نوتروفیل‌ها (بالای ۵ لوب)** شایع است (نشانه قطعی آنمی مگالوبلاستیک است).

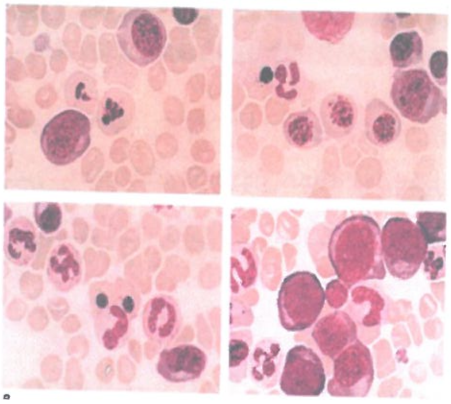


Diagrammatic peripheral blood smear showing macro-ovalocytes (thick arrows) and hypersegmented neutrophil (thin arrow)

۲) CBC: اغلب 100<MCV است مگر IDA یا تالاسمی همزمان وجود داشته باشد. **لکوپنی خفیف** (اغلب بالای ۱۵۰۰) شایع است. ترومبوسیتوپنی خفیف (بالای ۴۰/۰۰۰) دیده می‌شود. ممکن است در غیاب آنمی فقط ماکروسیتوز و نوتروفیل هیپرسگمانته وجود داشته باشد.

۳) BM: هیپرسلولار است و پیش سازهای RBC درشتر هستند. **متامیلوسیت‌های Giant و بدشکل و مگاکاریوسیت‌های هیپرپلوئید بزرگ دیده می‌شود .**

نکته: اصطلاح **مگالوبلاستوئید** به معنی ظاهر شدن هسته‌های نابالغ بهمراه هموگلوبینیزاسیون ناقص می‌باشد و **شیارها و شکاف‌هایی روی هسته** دیده می‌شود که معمولا در میلودیسپلازی‌ها دیده می‌شود و به معنی مگالوبلاستی خفیف نیست.



۴) **بیوشیمی: بدلیل مرگ سلول‌های قرمز هسته‌دار داخل BM که به آن ineffective hematopoesis می‌گویند ایکتر غیر کنژوگه خفیف، شایع است.**

اوروبیلینوژن و LDH بسیار بالاست، ولی هاپتوگلوبولین پایین است **که نشانه وجود همولیز است (داخل یا خارج عروقی) . امکان مثبت شدن هموسیدرین ادراری و مثبت شدن ضعیف کومبس مستقیم در اثر کمپلمان** هم وجود دارد که ممکن است موجب تشخیص اشتباه آنمی همولیتیک اتوایمیون شود.

علل کمبود B12

A) دریافت ناکافی خوراکی در بالغین

در این شرایط سطح B12 سرم پایین است، ولی آنمی مگالوبلاستیک نادر است چون سیکل انتروهپاتیک حفظ شده و کمبود مطلق B12 در رژیم غذائی وجود ندارد.

B) دریافت ناکافی خوراکی در شیرخواران

اگر مادر باردار دچار کمبود شدید B12 باشد، **شیرخواران در ۶-۳ ماهگی دچار آنمی مگالوبلاستیک می‌شوند** و امکان تأخیر در رشد، اختلال در تکامل روانی- حرکتی و عصبی نیز وجود دارد.

C) سوء جذب B12: (شایعترین علت)

علل سوء جذب B12 متعدد هستند و عبارتند از:

۱) **آنمی پرنیشیوز (PA): شایعترین علت کمبود B12 است** که در اثر فقدان شدید IF به علت از بین رفتن مخاط معده اتفاق می افتد . سن شروع، اغلب ۶۰ سالگی است. (۱۰٪ در زیر سن ۶۰ سالگی دیده می‌شود)

- **اتیوپاتوژنز آنمی پرنیشیوز:** تصور می‌شود در مراحل اولیه، بروز گاستریت به علت عفونت با H.Pylori وجود دارد و بدنبال ایجاد گاستریت مزمن یک فرآیند اتوایمیون ایجاد می‌شود که سبب از بین رفتن سلول‌های پاریتال می‌شود، ولی **در هنگام تشخیص آنمی پرنیسیوز (PA) عفونت با H.Pylori شایع نیست**، چون محیط مناسب برای رشد باکتری وجود نخواهد داشت.

در افراد دچار سایر اختلالات اتوایمیون مثل اختلالات تیروئیدی، سلیاک، DM تیپ I، **ویتیلیگو**، هیپوپارا و آدیسون شایعتر است.

در مواردی **هیپوگاماگلوبولینمی، سفید شدن زودرس موها یا چشمان آبی و با گروه خونی A نیز همراهی دارد.**

در بیماران مبتلا، ترشح اسید، پپسین و IF به شدت کم شده و **سطح سرمی گاسترین بالا** و سطح سرمی پپسینوژن I سرمی کم است و شیوع کانسر معده بدلیل گاستریت آتروفیک بالاتر است.

- **پاتولوژی:** در بیوپسی معده آنها **آتروفی تمام لایه‌های فوندوس و تنه** و از بین رفتن سلول‌های پاریتال و اصلی و **ارتشاح سلول‌های التهابی پلاسماسل**، لنفوسیت CD4 و متاپلازی روده‌ای دیده می‌شود، ولی مخاط آنتر سالم است. (سطح پپسین و IF پایین ولی سطح گاسترین خون بالا است)
- **آنتی‌بادی‌ها در آنمی پرنیشیوز:**

a. در ۹۰٪ بالغین مبتلا به PA، **آنتی بادی برعلیه سلول‌های پاریتال وجود دارد** که در ۱۶٪ افراد سالم نیز یافت می‌شود. این Ab برعلیه پمپ H^+/K^+ ATPase درست شده است. این آنتی‌بادی اختصاصی PA نیست (چون گاهی در افراد سالم هم دیده می‌شود).

b. **دو نوع IgG هم برعلیه IF وجود دارد: (این آنتی‌بادی اختصاصی است)**

- **نوع I** = که مانع اتصال IF به B12 می‌شود و در سرم ۵۵٪ بیماران یافت می‌شود

- **نوع II:** در ۳۵٪ بیماران PA یافت می‌شود که مانع اتصال IF به مخاط ایلئوم می‌شود.
(این آنتی بادی‌ها چون از جنس IgG هستند می‌توانند از جفت عبور کنند. همچنین در ترشحات معده ۸۰٪ بیماران یافت می‌شوند.)

نکته: گاهی **PA در کودکان** با تمام خصوصیات PA بالغین مثل آتروفی معده، آکلریدی و آنتی‌بادی ضد IF بوجود می‌آید، ولی **Ab ضد سلول پاریتال ندارند.** نیمی از این بیماران یک بیماری اندوکرین همراه مانند تیروئیدیت اتوایمیون، آدیسون یا هیپوپارا دارند و برخی به کاندیدیازیس مخاطی- جلدی مبتلا هستند.
(بطور خلاصه: PAC یادت نره!!)

نکته: یک فرم نادر آنمی مگالوبلاستیک **کمبود یا اختلالات کارکرد مادرزادی فاکتور داخلی** است، که اغلب در سن ۳-۱ سالگی علامت‌دار می‌شوند و بندرت تادهه دوم عمر بدون علامت می‌مانند. IF ندارند و یا اگر باشد عملکرد ندارد. در اینها مخاط معده و ترشح اسید معده نرمال است و Ab برعلیه IF یا سلول پاریتال ندارند.

۲) **گاسترکتومی: در توتال گاسترکتومی حتما کمبود B12 بوجود می‌آید و باید تجویز B12 تزریقی بلافاصله پس از عمل انجام شود.** در ۱۵-۱۰٪ موارد پارشیال گاسترکتومی هم بوجود می‌آید.

نکته: گاستریت آتروفیک هم به دلیل از میان رفتن عملکرد طبیعی سلول‌های معدی باعث کمبود کوبالامین می‌شود.

۳) **سوءجذب ایدیوپاتیک B12:** یک فرم نادر در افراد مسن است که ویتامین B12 خورده شده نمی‌تواند از پروتئین‌های اتصالی جدا شود و در این موارد سطح B12 سرم پایین است و اگر B12 کریستالی داده شود براحتی جذب می‌شود، ولی B12 غذائی جذب نمی‌شود و علت آن نامعلوم است. میزان IF در این افراد نرمال است.

۴) **Blind loop syndrome: رشد بیش از حد باکتری‌ها** که در لوپ کور، دیورتیکولوز ژژنوم، آناستوموز روده، تنگی و یا فیستول روده‌ای ناشی از کرون یا TB یا عمل جراحی بوجود می‌آیند، که باعث افزایش مصرف B12 توسط باکتری‌ها می‌شود.

در BOS کمبود اسید فولیک نداریم، چون باکتری‌های کولون می‌تواند تولید اسیدفولیک نماید.

۵) **برداشتن ایلئوم: اگر بیش از ۱/۲ متر از انتهای ایلئوم خارج شود، جذب B12 مختل می‌شود.**

۶) **سندرم Imerslund: AR** است. در شیرخواران بروز می‌کند. **ترشح IF و اسید معده نرمال است، ولی B12 جذب نمی‌شود که علت آن، احتمالا اشکال در گیرنده Cubilin در ترمینال ایلئوم است.**

سایر آزمون‌های جذب روده‌ای طبیعی هستند. در ۹۰٪ کودکان **پروتئینوری غیر اختصاصی** دارند، ولی عملکرد کلیه نرمال است. گاهی آمینواسیدوری و دوپلیکاسیون لگنچه دارند، ولی بیوپسی کلیه اغلب نرمال است.

۷) **تروپیکال اسپرو:** تمام بیماران بدلیل **عفونت در ناحیه ایلئوم، سوء جذب B12** دارند که با درمان آنتی‌بیوتیکی و B12 و اسید فولیک علائم آنمی و نوروپاتی برطرف می‌شود. این بیماری علت انگلی دارد. FA ندارد.

۸) **سلیاک:** سوءجذب B12 در ۳۰٪ مواردی که بیماری تا ایلئوم گسترش یافته بوجود می‌آید، ولی شدت کمبود اغلب خفیف است و با استفاده از رژیم فاقد گلوتن اصلاح می‌شود. B12 ندارد.

۹) **عفونت با Diphyllobothrium Latum یا کرم نواری ماهی:** در اثر خوردن گوشت خام یا نیم‌پز منتقل می‌شود. این انگل ویتامین B12 را مصرف می‌کند.

۱۰) **پانکراتیت مزمن:** بدلیل **نبود تریپسین، ویتامین B12** نمی‌تواند از پروتئین‌های اتصالی (R-binder) جدا شود. از طرفی بدلیل کم شدن Ca در ترمینال ایلئوم جذب B12 هم کم می‌شود.

۱۱) **عفونت با HIV:** در ۳۵-۱۰٪ مبتلایان به ایدز سطح B12 پایین است که با تجویز IF هم اصلاح نمی‌شود. احتمال دارد HIV باعث درگیری ترمینال ایلئوم بوسیله عفونت های انگلی یا عفونت با کریپتوسپوریدیم شده و عدم جذب B12 ایجاد کند.

۱۲) **سندرم زولینجر الیسون:** اسیدیته بالا باعث غیر فعال شدن تریپسین پانکراس و اشکال در جدا شدن B12 از R-Binder می‌شود. اختلال در اتصال کوبالامین به IF نیز وجود دارد.

۱۳) **رادیوتراپی:** تاباندن اشعه به کل بدن و یا به ناحیه ایلئوم سبب کاهش جذب B12 می‌شود.

۱۴) **GVHD:** بدلیل آسیب به مخاط ایلئوم و ایجاد فلور غیرطبیعی دستگاه گوارش مانع جذب B12 می‌شود.

۱۵) **داروها:** داروهای ضد تشنج، پاراآمینوسالیسیلات، سولفاسالازین **نئومایسین**، کلرید پتاسیم، **کلشی‌سین، متفورمین** و داروهای سیتوتوکسیک با کمبود Vit B12 همراهند.

نکته: متفورمین با کاهش سطح TC-I باعث کمبود کوبالامین می‌شود.

۱۶) کمبود مادرزادی TC- II: در چند هفته اول پس از تولد نوزاد دچار آنمی مگالوبلاستیک می‌شود، ولی سطح اسید فولیک و B12 سرم نرمال است چون TC-II باعث انتقال B12 به داخل سلول می شود . پس با وجود نرمال بودن B12 سرم میزان Vit در سلول کم است. این کودکان به تزریق مقادیر زیاد B12 (1mg سه بار در هفته) پاسخ می‌دهند.

۱۷) استنشاق اکسید نیترو (N2O): منجر به تبدیل شدن غیرقابل برگشت متیل‌کوبالامین به یک متابولیت غیر فعال می‌شود و می‌تواند باعث **بروز آنمی مگالوبلاستیک حاد** شود و در کسانی که **به مدت طولانی زیر بیهوشی با N_2O بوده‌اند**، دیده می شود چون می تواند سطح B12 موجود در سلول را به سرعت کاهش دهد.

۱۸) جراحی باریاتریک: این اعمال جراحی برای کاهش وزن به طور روزافزونی به عنوان علت کمبود کوبالامین در نظر گرفته می‌شود.

علل کمبود اسید فولیک

۱- سوء تغذیه: شایعترین علت آن، **کمبود تغذیه‌ای** است، خصوصا در سنینی که میزان نیاز بالاتر می‌رود، (مانند شیرخوارگی، افراد مسن، حاملگی و شیردهی)، تغذیه با شیر بز، کواشیورکور ، اسکوروی و عفونت‌های مکرر .

۲- سوء جذب: ناشی از سلیاک و اسپروی تروپیکال، رزکسیون وسیع ژژنوم، کرون، نارس بودن نوزاد، **گاسترکتومی و پارشیال**، ویپل، عفونت‌های سیستمیک، مصرف **کلستیرامین، سالازوپیرین و تریامترن**.

۳- افزایش نیاز یا دفع بیش از حد: در بارداری نیازبه فولات افزایش می‌یابد و با تجویز فولات می‌توان از آنمی مگالوبلاستیک پیشگیری کرد.

نوزادان نارس (خصوصا اگر تعویض خون شده باشند)، در صورت عدم تجویز پروفیلاکتیک اسید فولیک، **ممکن است در هفته ۶-۴** به آنمی مگالوبلاستیک مبتلا شوند (هر چند در بدو تولد غلظت فولات گلبول قرمز و سرم بیشتر از بزرگسالان است.)

۴- آنمی‌های همولیتیک مزمن مثل SCA، اسفروسیتوز ارثی و AIHA بدلیل افزایش Turn over سلولی موجب کمبود فولات می‌شوند. پسوریازیس نیز با افزایش Turn over سلولی باعث کمبود فولات می شود.

۵- بیماری‌های التهابی مزمن مثل TB، RA، کرون، **پسوریازیس**، درماتیت اکسفولیاتیو، اندوکاردیت باکتریال، دیالیز مزمن، CHF و نارسائی کبد با کاهش اشتها و افزایش نیاز به فولات، موجب کمبود فولات می‌شوند.

۶- داروها: فنی‌توئین، باربیتورات‌ها، پریمیدون، سولفاسالازین، تتراسیکلین، نیتروفورانتوئین، الکل و داروهای مهار کننده‌ی DHFR مثل MTX، پیریمتامین و کوتریموکسازول.

علل کمبود فولات

۱) تغذیه‌ای: بخصوص در: سن پیری، شیرخوارگی، فقر، الکلیسم، معلولین مزمن و اختلال روانی، ممکن است با اسکوروی یا کواشیورکور همراه باشد.

۲) سوء جذب:

- **علل عمدهٔ کمبود:**

اسپروی تروپیکال، انتروپاتی القاء شده توسط گلوتن در بزرگسالان و کودکان و در همراهی با درماتیت هرپتی فرم، سوء جذب اختصاصی فولات، مگالوبلاستوز روده‌ای به علت کمبود شدید کوبالامین یا فولات

- **علل کم اهمیت‌تر کمبود**

برداشتن وسیع ایلئوم، بیماری کرون، معده برداری نسبی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری ویپل، اسکلرودرمی، آمیلوئید، انتروپاتی دیابت، عفونت باکتریایی سیستمیک، لنفوم، سالازوپیرین (Salazopyrine)

۳) استفادهٔ زیاد یا از دست دادن:

- **فیزیولوژیک:** بارداری و شیردهی، نارس بودن
- **پاتولوژیک:**

بیماری‌های خونی: کم خونی‌های همولیتیک مزمن، کم خونی سلول داسی، تالاسمی ماژور، میلوفیبروز

بیماری‌های بدخیم: کارسینوم، لنفوم، لوسمی، میلوم

بیماری‌های التهابی: سل، بیماری کرون، پسوریازیس، درماتیت پوسته‌ریز، مالاریا

بیماری‌های متابولیک: هموسیستینوری

دفع زیاد ادراری: **نارسایی احتقانی قلب**، بیماری فعال کبدی، همودیالیز، دیالیز صفاقی

۴) داروهای ضد فولات

داروهای ضد تشنج (فنی‌توئین، پریمیدون، باربیتورات‌ها)، سولفاسالازین

نیتروفورانتوئین، تتراسایکلین، **ضد سل (کمتر مستدل است)**

۵) علل مختلط

بیماری‌های کبدی، الکلیسم، واحد مراقبت‌های ویژه

نکته: فولینیک اسید (Leucovorine) فرم خوراکی و تزریقی 5-furmyl THF است، که جهت کم کردن سمیت MTX و سایر مهار کننده‌های DHFR مثل 5-FU بکار می‌رود (آنتی دوت این داروها میباشد)

تشخیص کمبود Vit B12 و اسیدفولیک

A) تشخیص کمبود B12:

۱- **بهترین راه تشخیص کمبود Vit B12، اندازه‌گیری سطح سرمی کوبالامین به روش ELISA است.**

مقدار طبیعی آن با این روش 200-1000ng/L است و در آنمی مگالوبلاستیک زیر 100ng است و مقادیر 100-200ng را Boarder line می‌نامند، که در زمان بارداری به علت آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود فولات دیده می‌شود. هر چه شدت کمبود بیشتر باشد، سطح کوبالامین سرم پایین‌تر است. اگر سطح Vit B12 ، Boarder Line باشد و فرد آنمی نداشته باشد ولی دارای علائم عصبی باشد می‌توان از اندازه‌گیری سطح متیل مالونیل COA استفاده کرد.

نکته: مصرف حتی یک دوز Vit B12 یا حتی تجویز یک واحد خون می‌تواند تمام علایم آزمایشگاهی را از بین ببرد و میزان B12 سرم را نرمال نماید.

۲- یک روش دیگر **تشخیص کمبود ویتامین B12 در مراحل اولیه** (که سطح B12 در کمترین حد است و هنوز علائم آنمی بروز نکرده است) ، **اندازه‌گیری سطح متیل مالونیل کوآ (MMA) است که افزایش یافته** است.

(سطح هموسیستین، هم در کمبود B12 و هم در کمبود اسید فولیک و B6 بالا می‌رود، ولی بدلیل نوسان دار بودن سطح آن و تأثیر سایر عوامل بر آن مثل نارسائی کلیه، هیپوتیروئیدی، سن بالا، OCP، HRT سیگار، کورتون و سیلکوسپورین... از آن استفاده نمی‌شود.)

نکته: این تست بصورت روتین استفاده نمی‌شود.

۳- روش دیگر **تست Schilling** است که در حال حاضر استفاده آن محدود شده است.

۴- در آنمی پرنیسیوز، گاسترین سرم افزایش و پپسینوژن کاهش می‌یابد.

B) تشخیص کمبود اسیدفولیک

۱. **اندازه‌گیری فولات سرم به روش ELISA** (مقدار نرمال 2-15µgr/L).

نکته: خوردن حتی یک دوز اسیدفولیک باعث طبیعی شدن سطح سرمی آن می‌شود.

۲. **اندازه‌گیری فولات RBCها** (مقدار نرمال 160–640µgr/L)، **بهترین روش** تشخیص کمبود اسید فولیک می‌باشد.

از آنجایی که سطح اسیدفولیک سرم با رژیم غذایی فرد تغییر می‌کند و در کمبود B12 سرم (بدلیل بلوک در مسیر تبدیل MTHF به THF) و در سندروم لوپ کور مقدار آن افزایش می‌یابد، **پس اندازه‌گیری سطح فولات RBCها، مناسب‌تر است.**

نکته: در روش استفاده از فولات RBC باید توجه داشت در صورت تزریق خون جدید یا رتیکولوسیتوز، بطور کاذب نرمال می‌شود.

درمان آنمی مگالوبلاستیک

✓ افتراق کمبود اسید فولیک و B12 راحت است، ولی برای درمان **بهتر است از هر دو استفاده شود** و تا حد امکان خون تزریق نشود (چون حجم خون این بیماران بسیار بالاست) اگر لازم شد، ۱-۲ واحد و آهسته تزریق شود. تجویز یک آمپول Vit B12 به بیمار می تواند سطح B12 مغز استخوان را سریع نرمال نماید.

✓ در طول زمان برای جلوگیری از هیپوکالمی **باید مکمل K تجویز شود.**

✓ ۱-۲ هفته پس از درمان، سطح پلاکت بالا می‌رود و اگر بالای 800.000 رسید، آسپرین توصیه می‌شود.

A) درمان کمبود B12

فقط چند علت زمینه‌ای قابل درمان قطعی کمبود B12 وجود دارد، مثل عفونت با کرم نواری ماهی، اسپروی تروپیکال یا لوپ کور و در بقیه موارد ، **تجویز Vit B12 منظم و دائمی تا پایان عمر لازم است.**

◆ **اندیکاسیون شروع درمان با کوبالامین:**

۱. **آنمی مگالوبلاستیک** یا سایر اختلالات هماتولوژیک اثبات شده
۲. **نوروپاتی** ناشی از کمبود B12
۳. بیماران با توتال گاسترکتومی یا آنمی بدخیم یا رزکسیون ایلئوم ترمینال یا بیماری های درگیر کننده ایلئوم ترمینال (کرون، TB و لنفوم) **حتی در صورت عدم وجود آنمی (بصورت پروفیلاکتیک)**

نکته مهم: در بیمارانی که سطح سرمی Vit B12 پائین (<۱۰۰) دارند ولی میزان MCV آنها طبیعی بوده و فاقد fragmentation نوتروفیلی هستند، قدم اول انجام **آزمایشات سوء جذب و آنتی‌بادی علیه IF** می‌باشد که اگر این دو هم در آنها **منفی** باشد، احتمالا تشخیص کمبود ترانس کوبالامین I است.

در این موارد، درمان بر مبنای موارد زیر است:

۱- اندازه‌گیری هوموسیستئین یا متیل مالونیل COA (که اگر هر کدام بالا باشد)⇐ درمان

۲- تکرار اندازه‌گیری کوبالامین هر ۱۲-۶ ماه ⇐ افت بیشتر Vit B12 ← درمان

نکته: در بیمارانی که سطح B12 در حد Borderline (۲۰۰-۱۰۰ نانوگرم) است و هیچ یافته بالینی یا خونی ندارند، باید سطح آن در **فواصل یکساله** کنترل شود و در صورت **اثبات سوء جذب B12 و یا افزایش سطح سرمی متیل مالونیل کوآ ، به طور منظم کوبالامین دریافت کنند.**

نکته: اگر برای درمان چاقی، **معده بیمار کوچک شده و یا PPI بطور مزمن مصرف می‌کنند،** باید از نظر کمبود B12 غربالگری شده، در صورت نیاز کوبالامین دریافت کنند.

◆ نحوه درمان:

۶ تزریق عضلانی **هیدروکسی کوبالامین** با دوز 1000μgr هر ۷-۳ روز (اگر نوروپاتی داشت هر روز) انجام می‌شود و پس از تجویز ۷ دوز، 1000μgr هیدروکسی‌کوبالامین هر سه ماه (یا سیانوکوبالامین هر یک ماه) IM تا آخر عمر لازم دارند. در بیماران مبتلا به نوروپاتی معمولا ویتامین به **دفعات بیشتری** تجویز می‌شود.

توجه: در بیماران **دچار آنمی بدخیم و سوء جذب کوبالامین،** برای درمان می‌توان از **دوزهای بالای خوراکی سیانوکوبالامین** (۲۰۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم) استفاده کرد (چون مقادیری از آن بصورت غیرفعال از مخاطات جذب می‌شود، حتی اگر جذب فعال روده‌ای مختل باشد). همچنین در بیمارانی که درمان خوراکی یا تزریقی را تحمل نمی‌کنند می‌توان از روش **زیر زبانی** استفاده کرد.

> ***سئوال:** یک آقای ۵۵ ساله با آزمایش روتین مراجعه نموده است. بیمار هیچ گونه علائمی از آنمی ندارد و نتایج آزمایشگاهی به شرح زیر است:*
>
> *Vit B12=75ng/L ,WBC=normal ,Plt= Normal MCV=90 ,Hb=13.8*
>
> *بیمار هیچ علامت نورولوژیک نیز ندارد و لام خون محیطی و آسپیراسیون BM طبیعی است. اقدام بعدی کدام است؟*
>
> *الف) شروع B12 و اسیدفولیک*
> *ب) اندازه‌گیری کوبالامین هر ۱۲-۶ ماه*
> *ج) انجام تست شیلینگ و درخواست آنتی‌بادی ضد IF*
> *د) فقط اسید فولیک تجویز می‌کنیم*
>
> *پاسخ: گزینه ج*

B) درمان کمبود اسید فولیک

دوز 5-15mg روزانه خوراکی تا ۴ ماه توصیه می‌شود. (البته طول مدت درمان به بیماری زمینه‌ای بستگی دارد.)

نکته: پیش از درمان، باید کمبود ویتامین B12 رد شود، چون اگر B12 کافی نباشد سبب نوروپاتی می‌شود. (در درمان با اسیدفولیک، بهتر است درمان با Vit B12 صورت بگیرد)

اگر علت زمینه‌ای کمبود فولات، قابل اصلاح نباشد و احتمال عود آن وجود داشته باشد، درمان **باید به مدت طولانی ادامه یابد.** مثلا در موارد **دیالیز مزمن، در آنمی‌های همولیتیک و انتروپاتی ناشی از گلوتن** که به رژیم فاقد گلوتن پاسخ نمی‌دهد، درمان دراز مدت لازم دارند.

توجه: در هر بیماری که درمان طولانی مدت اسید فولیک دریافت می‌کند اندازه‌گیری کوبالامین سرم در فواصل زمانی منظم (مثلا سالیانه) برای رد کمبود کوبالامین همزمان ضروری است.

روزانه حداقل 400μgr اسید فولیک پیش از بارداری و طی آن توصیه می‌شود و اگر سابقه تولد نوزادی با NTD وجود دارد، حداقل 5mg قبل از بارداری و در سرتاسر حاملگی باید مصرف کنند.

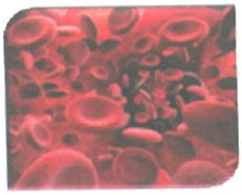
اندیکاسیون تجویز اسید فولیک مکمل (روزانه 1mg) در کودکان:

۱- وزن تولد زیر ۱۵۰۰ gr
۲- کودکان نارس با وزن بالاتری که نیاز به تعویض خون دارند،
۳- عفونت، مشکلات تغذیه‌ای، اسهال و استفراغ

توجه: در مناطقی که شیوع مالاریا بالاست، مصرف همزمان آهن و اسید فولیک گاهی سبب افزایش موارد شدید و مرگ‌آور مالاریا شده است. چون تجویز اسیدفولیک باعث NL شدن ظاهر RBC شده و تخریب توسط انگل بیشتر می‌شود.

نکته: داروهایی مثل هیدروکسی اوره، سیتوزین آرابینوزید و ۶-مرکاپتوپورین و آنالوگ‌های نوکلئوزیدی ضد ویروسی می‌توانند تغییرات مگالوبلاستی بدون ارتباط با کمبود فولات یا کوبالامین در مغز استخوان ایجاد کنند.

آنمی آپلاستیک وMDS
(میلو دیسپلاستیک سندرم)



فصل ۱۱

ویژگی آنمی‌های هیپوپرولیفراتیو وجود کم خونی نرموکروم نرموسیتیک و گاهی ماکروسیتیک با درصد رتیک پایین است که بدلیل آسیب به BM است.

این آسیب ممکن است ثانویه به عفونت، التهاب یا سرطان باشد و یا علت خاصی پیدا نشود مانند AA، MDS، PRCA (Pure-RBC-Aplasia).

(AA) Aplastic Anemia

تعریف آنمی آپلاستیک: پان سیتوپنی + کاهش سلولاریته

BM **(BM حاوی مقادیر زیادی چربی است)** در آنمی آپلاستیک سلولاریته BM کاهش یافته اما سلول هایی که توسط BM تولید میشود از نظر شکل و عملکرد مشکلی ندارد. شایعترین علت پان سیتوپنی در افراد جوان است.

◆انواع AA:

A. **فرم سرشتی** : شامل موارد زیر است:

۱- آنمی فانکونی (فاقد Stem Cell می‌باشند)

۲- دیس کراتوز مادرزادی

که هر دو شکل ظاهری خاصی دارند با آنومالی‌های متعدد اعضاء مختلف همراهند.

B. **فرم‌های اکتسابی** : اغلب بصورت **افت هر سه رده سلولی** بدنبال یک واقعه قابل شناسائی مثل هپاتیت سرونگاتیو یا مصرف داروها و یا بدون علت شناخته شده پدیدار می‌شود. شیوع AA اکتسابی در مرد و زن با هم برابر است و در دو پیک سنی بروز می‌کند: ۱- نوجوانی و دهه دوم عمر ۲- دوران پیری.

◆اتیولوژی آنمی آپلاستیک:

اغلب موارد AA فرم **ایدیوپاتیک** هستند ولی چند عامل شناخته شده مطرح می‌شوند:

۱- رادیوتراپی: از آثار دیررس رادیوتراپی MDS و لوسمی حاد است وآثار زودرس آن AA است .

۲- مواد شیمیائی: دوز تجمعی **بنزن** می‌تواند سبب AA و لوسمی حاد شود و یک استعداد ژنتیکی در حساس بودن به بنزن لازم است.

داروها و مواد شیمیایی مرتبط با کم خونی آپلاستیک

۱- عواملی که در دوز رایج یا مواجهه طبیعی معمولا باعث سرکوب مغز استخوان به عنوان مسمومیت عمده می‌شوند:

عوامل سیتوتوکسیک در شیمی درمانی: **عوامل آلکیله کننده**، آنتی‌متابولیت‌ها، داروهای ضد میتوز، برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها

۲- عواملی که معمولا، اما نه همواره، باعث آپلازی مغز استخوان می‌گردند: بنزن

۳- عوامل مرتبط با کم خونی آپلاستیک با احتمال اندک:

کلرامفنیکل

حشره‌کش‌ها

داروهای ضد تک یاخته: کیناکرین و کلروکین، مپاکرین

NSAIDs (**فنیل بوتازون**، ایندومتاسین، بروفن، سولینداک، آسپیرین)

داروهای ضد تشنج (**هیدانتوئین‌ها**، **کاربامازپین**، فناسمید، فلبامات)

فلزات سنگین (**طلا**، آرسنیک، بیسموت، جیوه)

سولفانامیدها: برخی آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد تیروئیدی (متی‌مازول، متیل تیواوراسیل، پروپیل تیواوراسیل)

داروهای ضد دیابت (تولبوتامید، کلرپروپامید) مهار کنندگان کربنیک آنهیدراز (استازولامید، متازولامید)

داروهای آنتی‌هیستامین (**سایمتیدین**، کلرفنیرآمین)

D- پنی‌سیلامین

استروژن‌ها (در حاملگی و در دوزهای بالا در حیوانات)

۴- عواملی که رابطه ضعیف با کم خونی آپلاستیک دارد:

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (استرپتومایسین، تتراسیکلین، متی‌سیلین، مبندازول، تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، فلوسیتوزین)

آرامبخش‌ها(کلرپرومازین، پروکلرپرازین، پیپراستازین، کلردیازپوکساید، مپروبامات، متی‌پریلون)

آلوپورینول

متیل دوپا

کینیدین

لیتیوم

گوانیدین

پتاسیم پرکلرات

تیوسیانات

کاربی‌مازول

۳- داروها: برخی از داروها **بر اساس دوز در تمام افراد** می‌توانند نارسائی مغز استخوان ایجاد کنند مثل داروهای ضد سرطان ولی برخی داروها **ایدیوسنکراتیک هستند و بدون ارتباط با دوز می‌توانند AA ایجاد کنند** مثل NSAID، **سولفونامیدها، پنی‌سیلامین، آلوپورینول، سایمیتیدین و برخی داروهای روانگردان.**

۴- عفونت‌ها: شایعترین علت شناخته شده فعلی **هپاتیت ویرال** است که سرونگاتیو است یعنی Non C ,Non B ,Non A و Non G است و اغلب در مردان جوان ۲-۱ ماه پس از هپاتیت باعث پان سیتوپنی شدید می‌شود و عامل ۵٪ کل موارد AAاست.

- ✓ از علل نادرتر، **عفونت با ویروس** EBV است.
- ✓ در عفونت با ویروس B19- Parvovirus بحران‌های گذرای آپلاستیک در افراد دچار آنمی‌های همولیتیک **بطور گذرا** بوجود می‌آید.

۵- سایر علل: علل کمتر شایع مثل حاملگی بندرت یک علت ایجاد یا عود AA حاملگی است که پس از ختم بارداری رفع می‌شود، GVHD، فاشئیت ائوزینوفیلیک لوپوس، PNH می‌باشد.

۶- انواع مادرزادیAA:

a) **آنمی فانکونی** که AR است . تغییر در چهره دارند، بصورت قد کوتاه،لکه‌های Café ou lait، اختلالاتی در انگشت شست و استخوان رادیوس و اختلال دستگاه تناسلی – ادراری. در این بیماری ژن‌های ترمیم کننده DNA وجود ندارند.(Chrosome Fragility)
راه تشخیص آن اندازه‌گیری شکنندگی کروموزومی با کمک دی‌اپوکسی بوتان (DEB) و یا میتومایسین C است.

b) Congenital dyskratosisاست که ناخن‌های دیس پلاستیک و لکوپلاکی دارند.

c) **سندرم شواخمن- دیاموند:** نوتروپنی، نارسائی پانکراس ، سوء جذب

◆ پاتوفیزیولوژی آنمی آپلاستیک:

عامل آسیب رسان هر چه می‌خواهد باشد **ولی نتیجه نهائی کاهش سلول‌های** Pleuripotent **حاوی** CD_{34}^{+}**می‌باشد.**

بطوری که جمعیت آنها در شرایط شدید به **۱٪ مقدار نرمال** هم می‌رسد وبجای آن **بافت چربی** جایگزین می‌شود.

نکته: در موارد داروئی، اثر مستقیم خود دارو یا متابولیت‌های آن می‌توانند روی مراحل ترجمه و یا ترمیم DNA اثر گذارند ولی در اغلب موارد AA ، عامل اصلی آسیب رسان به سلول‌های خونسازی، **آسیب با واسطه ایمنی خصوصا سلول‌های T سیتوتوکسیک است.**

◆ علائم بالینیAA:

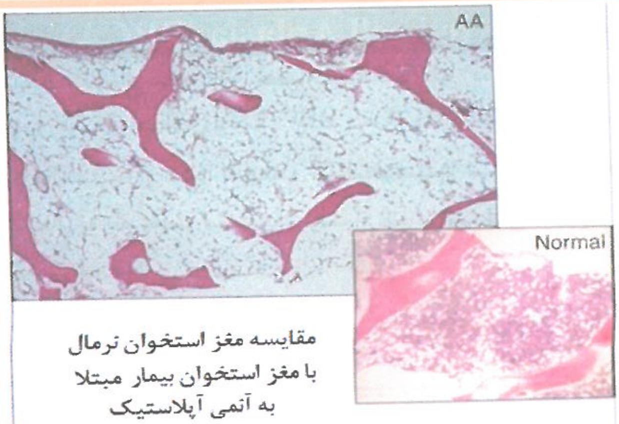
اولین علامت **اغلب خونریزی** است شامل کبودی آسان، خونریزی از لثه، بینی و واژن و گاهی پتشی. (خونریزی شدید شایع نیست). بدلیل آنمی معمولا دچار ضعف، بی‌حالی، خستگی می‌شوند **عفونت اولیه و شدید به عنوان اولین تظاهر ناشایع است.**
علائم AA تقریبا مربوط به سیستم هماتولوژی است یعنی علیرغم پان سیتوپنی اغلب بیمار احساس سلامت کامل دارد بطوری که **اگر بیمار دچار کاهش وزن و علائم سیستمیک شود باید سایر علل را رد کرد.**

نکته: در معاینه **اغلب پتشی و اکیموز دارند** و خونریزی شبکیه شایع است. معاینه لگن و رکتوم باید با احتیاط صورت گیرد.

◆ تشخیص آنمی آپلاستیک:

- ✓ **در لام خون محیطی: RBC های بزرگ (MCV بالا)،** فقدان رتیکولوسیت (یا تعداد اندک) و تعداد پلاکت و WBC پائین می‌باشدولی اشکال نارس میلوئید ، بلاست،RBC هسته‌دار و پلاکت غیرطبیعی دیده نمی‌شود.
- ✓ **آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان:** مغز استخوان به راحتی آسپیره می‌شود یعنی Dry Tap نیست ولی رقیق است **و در بیوپسی سلولاریته کم واغلب از گلبول قرمز و لنفوسیت** تشکیل شده است و **بخش سلولار زیر ۲۵٪ است و بقیه بافت چربی است.**

گاهی اوقات آسپیراسیون یا بیوپسی ایلیاک خالی است ولی ممکن است به «**نقاط داغ**» خونسازی(HoT Spot) برخورد کنیم که در تشخیص ایجاد اشکال می‌کند که در این موارد برای تعیین مقدار چربی می‌توان از MRI مهره‌ها استفاده کرد.



مقایسه مغز استخوان نرمال با مغز استخوان بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک

اغلب مگاکاریوسیت‌ها وجود ندارند ولی سلول‌هایی که وجود دارند از نظر مورفولوژیکی سالم هستند و تغییرات کروموزومی ندارند.

ارتباط قوی بین شدت بیماری و سلولاریته مغز استخوان وجود ندارد.

وجود گرانولوم در نمونه بیوپسی می‌تواند نشانه یک عامل عفونی باشد.

نکته مهم: لنفادنوپاتی و ارگانومگالی در AA بسیار ناشایع است و اگر لکه‌های شیرقهوه+ قد کوتاه داشتند= فانکونی

لکوپلاکی+ تغییر شکل ناخن= دیس کراتوز مادرزادی.

پس بطور خلاصه: بیمار AA یک **فرد جوان** با پان سیتوپنی، مغز استخوان خالی از سلول و پر از چربی، بدون ارگانومگالی و اغلب بدون اختلال کروموزومی و با مورفولوژی طبیعی سلول‌ها می‌باشد و حال عمومی نسبتا خوب دارند.

در حالی که اگر یک فرد مسن با پان سیتوپنی مراجعه نماید باید به MDS شک کنیم.

◆ تقسیم بندی آنمی آپلاستیک:

۱- Non severe: همه علامتهای آنمی آپلاستیک را دارد اما هیچ یک از معیار های Severe را ندارد و میزان سلول <۲۵٪ است.

۲- **Severe: حداقل باید دو مورد از سه مورد زیر را داشته باشد تا در رده Severe AA قرار گیرد.**

✓ **معیارهای Very Severe AA**

۳- 500>ANC (Absolute Neutrophilic Count)

(نحوه محاسبه WBC Count× %PMN=ANC)

۴- ۲۰/۰۰۰ > PLT

۵- 1%>RPI یا زیر 20.000/μL

نکته: شمارش سلول‌های خونی مهمترین عامل در تعیین پیش‌آگهی بیمار است .

نکته: نمای مغز استخوان در موارد مادرزادی AA یا موارد اکتسابی فرقی با هم ندارند.

گاهی افتراق بین MDS هیپوسلولار از AA مشکل است ولی دیدن مگاکاریوسیت‌ها غیرطبیعی، سلول‌های پیش‌ساز میلوئید و تغییرات سیتوژنیک به نفع MDS است.

◆ درمان:

بطور کلی عامل آسیب رسان در صورت امکان باید قطع شود ولی در موارد شدید بهبود خودبخودی نادر است.

۱- **استفاده از فاکتورهای رشد خونی مثل EPO، G-CSF مفید نیستند** و برای آغاز درمان در موارد شدید توصیه نمی‌شود و حتی نقش آن به عنوان درمان کمکی به خوبی معلوم نیست.

کورتیکواستروئیدها نیز به تنهایی فاقد ارزش درمانی هستند.

۲- **پیوند سلول‌های بنیادین: بهترین اقدام درمانی** در افراد جوان مبتلا به آنمی آپلاستیک که دهنده مناسب دارند پیوند مغز استخوان آلوژنیک است. تا حد امکان تزریق خون در بیماران واجد شرایط کم شود و از اعضاء خانواده خون دریافت نکنند چون احتمال رد پیوند در آینده بالاتر می‌رود. اگر می‌خواهیم به این افراد خون یا Plt تزریق کنیم این فرآورده‌ها باید کمترین لوکوسیت را داشته باشند. بهترین تأثیر BMT در آنمی آپلاستیک دیده می شود. بطور کلی میزان بقاء در کودکان پس از BMT موفق به ۹۰٪ می‌رسد در بالغین کمتر است و شایعترین علت مرگ پس از پیوند GVHD **مزمن و عفونت است.**

۳- **داروهای سرکوب ایمنی:** در افرادی که کاندید BMT نیستند و یا دهنده مناسب ندارند **می‌توان از ALG یا ATG (گلوبولین آنتی‌تیموسیت) استفاده کرد** که کارائی تا ۵۰٪ دارند و اگر سیکلوسپورین A هم اضافه شود تا ۷۰٪ موثر است. درحال حاضر درمان استاندارد **درمان ترکیبی** است که پس از دو ماه گرانولوسیت‌ها نرمال می‌شوند و پس از چندین ماه سلولاریته BM بسیار آهسته به حالت طبیعی باز می‌گردد . **پلاکت آخرین رده سلولی است که بهبود می‌یابد.** عود بیماری شایع است که غالبا با قطع سیکلوسپورین دیده می‌شود و باید مجددا دارو را شروع کرد. استفاده از داروی Eltrombopag به عنوان نوعی مقلد ترومبوپوئیتن پاسخ به درمان را افزایش می‌دهد.

در صورتی که با داروهای سرکوبگر ایمنی تعداد مطلق رتیکولوسیت بالای 25000/μl و لنفوسیت بالای ۱۰۰۰ برسد نشاندهنده پاسخ به درمان مناسب در طولانی مدت است. اغلب با این درمان تعداد گرانولوسیت‌ها حدود ۲ ماه بعد شروع به بالا آمدن می‌کنند.

اغلب با قطع سیکلوسپورین عود بیمار زیاد است و باید درمان مجدداً شروع شود در ۱۵٪ موارد با این روش درمان MDS ایجاد می‌شود و در برخی موارد PNH نمایان می‌شود که باید با فلوسیتومتری تشخیص داده شود.

◆ عوارض داروها:

- عوارض ATG شامل بیماری سرم و افت موقت PLT (ITP) و گرانولوسیت‌ها است. پردنیزولون به مدت ۲ هفته جهت کاهش پیامدهای ایمونولوژیک به کار می‌رود.
- **عوارض سیکلوسپورین** شامل: نفروتوکسیسیته، هیپرتانسیون و تشنج .

نکته: افراد مسن به درمان دارویی پاسخ بهتر می‌دهند ولی در صورت **وجود نوتروپنی شدید درمان ارجح پیوند است.** در صورتی که پیوند موفقیت آمیز نباشد می‌توان درمان سرکوب ایمنی را شروع کرد.

توجه: سیکلوفسفامید با دوز بالا بدون نجات سلول‌های ریشه‌ای باعث بهبودی پایدار خونی، بدون عود یا ایجاد MDS می‌شود ولی نوتروپنی شدید و تأخیر در پاسخ درمانی می‌دهد.

توجه: درصورت **بروز تب** بطور تجربی و بدون انتظار آماده شدن نتایج کشت باید آنتی‌بیوتیک مثل **سفتازیدیم** شروع شود و در صورت داشتن کاتتر، **وانکومایسین** (برای پوشش MRSA) و در صورت تداوم تب باید **ضد قارچ هم اضافه شود.**

درمان‌های مکمل: تا حد امکان پلاکت را بالای ۱۰/۰۰۰ باید حفظ کرد. مقدار Hb را در حد ۷ g/dL و اگر بیماری قلبی یا ریوی دارد حداقل تا ۹ باید حفظ کرد و تجویز Packed Cell دو بار هر دو هفته کفایت می‌کند و در تزریقات مکرر **(بیشتر از ۵۰ تزریق) باید دسفرال یا دفرازیروکس استفاده شود.** باید از مصرف آسپیرین و سایر NSAIDها اجتناب شود.

پلاکت بهتر است Singl Donor داده شود و در موارد آلوایمینونیزه شدن پلاکت با HLA سازگار لازم است.

نکته مهم: در AA تجویز استروئید چه با دوز بالا چه دوز پایین اثری در سیر بیماری ندارد و توصیه نمی‌شود.

در زمان پریود ماهیانه با استفاده از OCP یا GnRH طولانی‌اثر باید قطع شود تجویز داروهای ضد فیبرینولیز مثل ترانس آمین مفید نیست. از تجویز آسپرین و سایر NSAID ها باید اجتناب کرد.

Pure red cell Aplasia (PRCA)

گاهی در نارسائی سلول‌های خونساز BM فقط یک رده درگیر می‌شود مثل فقدان خالص تولید RBC یا PRCA، آمگاکاریوسیت و آگرانولوسیتوز. **از همه شایعتر آگرانولوسیتوز** است که در زنان میانسال به بعد شایعتر است. پیشرفت آن به سمت پان سیتوپنی و لوسمی نادر است.

◆ علایم و یافته‌های PRCA:

در PRCA، آنمی، کاهش RPI و کمبود پیش‌سازهای RBC در BM وجوددارد. **اساسا PRCA در بالغین اکتسابی است** و فرم مادرزادی آن سندرم **Blackfan Diamond** است که این فرم هم به درمان با کورتون جواب می‌دهد. (آنمی تدریجی بدون ارگانومگالی)

پاتوفیزیولوژی اصلی در PRCA اکتسابی، تخریب سلول‌های پیش‌ساز رده RBC توسط سلول‌های T است در خون اغلب بیماران Abهای خنثی کننده هم وجود دارد ولی نقش اصلی را سلول‌های T بر عهده دارند و بدین معنا است که PRCA ارتباط قوی با سیستم ایمنی دارد به علاوه‌ی کاهش تمام رده‌های پیش‌ساز RBC در BM

طبقه‌بندی آپلازی خالص RBC

۱) خودمحدود شونده
اریتروبلاستوپنی گذرای کودکی
حملهٔ آپلاستیک گذرا طی همولیز (عفونت حاد با پاروویروس B_{19})

۲) آپلازی RBC جنینی
هیدروپس جنینی غیر ایمنی (عفونت داخل رحمی با پاروویروس B_{19})

۳) آپلازی RBC خالص ارثی
آپلازی خالص مادرزادی RBC (سندرم Diamond-Blackfan)

۴) آپلازی گلبول قرمز خالص اکتسابی
- **تیموم و بدخیمی**
- **تیموم**
بدخیمی‌های لنفوئیدی (و بصورت نادرتر، سایر بیماری‌های خونی) پارانئوپلاستیک مرتبط با تومورهای توپر
اختلالات بافت همبند همراه با اختلال ایمونولوژیک
SLE، آرتریت روماتوئید جوانان، آرتریت روماتوئید
نارسایی متعدد غدد درون‌ریز
- **ویروس‌ها:** پاروویروس B_{19} پایدار، هپاتیت، ویروس لوسمی سلول T بزرگسالان، EBV
- **بارداری**
- **داروها**
به خصوص فنی‌توئین، آزاتیوپورین، کلرامفنیکل، پروکائین آمید، ایزونیازید، اریتروپویتین

۵) ایدیوپاتیک

نکته: PRCA می‌تواند با اختلالات دیگری هم همراه باشد مثل: تیموما، هیپوگاماگلوبولینمی و CLL. گاهی بدنبال تزریق زیر جلدی EPO ممکن است آنتی‌بادی‌های خنثی کننده تولید شوند و سبب PRCA شود.

توجه: **عفونت با Parvovirus که عامل تب روز پنجم در کودکان و سندرم پلی‌آرترالژی در بالغین است می‌تواند** در افراد دچار بیماری همولیتیک مزمن مثل تالاسمی، اسفروسیتوز و ... سبب بحران‌های آپلاستیک شود. در افراد سالم عارضه موقت است ولی در افراد دچار نقص ایمنی بدلیل تأخیر در تولید Ab ضد ویروس، ممکن است عفونت مزمن ایجاد شود. **علامت مشخصه آن در BM وجود Giant Pronormoblast است.** علت تمایل ویروس به سلول‌های پیش ساز RBC وجود آنتی‌ژن P روی گلبول قرمز است. **تشخیص عفونت پاروویروس B19** : با پیدا کردن DNA ویروس در خون است. چون اغلب آنتی‌بادی M یا IgG ضد ویروس در خون وجود ندارد. (و طی ۳-۲ هفته خوب می‌شوند)

◆ درمان PRCA:

- در ۵٪ بیماران PRCA دیده می‌شود.
- در موارد دارویی ، حاملگی و عفونت‌ها بهبود خودبخودی دارند.
- **در صورت وجود تیموما** باید جراحی انجام شود ولی در تمام موارد آن بهبودی حاصل نمی‌گردد.

نکته: تیموما با ۳ اختلال همراهی دارد:

۱- میاستنی گراو

۲- PRCA

۳- به ندرت هیپوتیروئیدی

(در ۲ اختلال اول باید تیموما جراحی شود)

- **درمان آپلازی BM ناشی از عفونت پاروویروس:** در افراد سالم عفونت با B19 نیازمند درمان نیست ولی در موارد پایدار و شدید، IVIG مفید است .
- **درمان در سایر مواردPRCA:** **تزریق خون، دسفرال و دوره کوتاه مدت استروئید کفایت می‌کند.** در موارد مقاوم می‌توان از سیتوتوکسیک‌ها استفاده کرد. اگر PRCA در اثر تزریق EPO ایجاد شود درمان آن قطع EPO و سرکوب ایمنی است.

Myelodysplastic Syndrome (MDS)

MDS شامل گروهی از اختلالات خونی است که شایعترین علامت آن **سیتوپنی به همراه خون محیطی و مغز استخوان دیس مورفیک است. می‌تواند بصورت پان‌سیتوپنی یا درگیری تنها یک رده باشد.**

MDS بیماری افراد مسن است و با جهش‌های ژنی که با افزایش سن بیشتر رخ می‌دهند در ارتباط است و در M>F است سن متوسط بیش از ۷۰ سالگی است. ولی اختلالات MDSای که بدنبال درمان سایر اختلالات خونی بروز می‌یابد (MDS-t) تقریبا در هر سنی بروز می‌کند و اغلب یک دهه پس از درمان ترکیبی شدید رخ می‌دهد.

MDS-t شدیدتر است با احتمال بیشتری به سرطان تبدیل می‌شود و پاسخ به درمان کمتر است.

در کل در MDS دو تظاهر شایع دیده می‌شود:

۱- سیتوپنی بدلیل نارسائی BM

۲- خطر بالای تبدیل شدن به AML

◆ اتیولوژی MDS:

علل شناخته شده مثل **تماس با بنزن، رادیوتراپی و داروهای کموتراپی** و ابتلا به سندرم داون است.

توجه: در بیش از ۵۰٪ موارد MDS ، یک اختلال سیتوژنتیک قابل ردیابی وجود دارد مثل آنوپلوئیدی. مثل از دست دادن بخشی و یا تمام کروموزوم‌های ۵ و ۷ و ۲۰ و یا تریزومی ۸ و یا در CMML، t(۵-۱۲) شایع است.

در کمبود برخی از ویتامین‌ها نیز تغییرات دیسپلاستیک می‌تواند دیده شود.

آپوپتوز سلول‌های خونساز در BM افزایش یافته است. بدلیل تغییرات ژنتیکی متابولیسم آهن در میتوکندری‌ها مختل می‌شود و می‌تواند **سیدروبلاست** ایجاد کنند.

نکته: در کل علت MDS یک اختلال در سلول Stem Cell است که بدلیل افزایش سن یا عوامل محیطی سبب ایجاد اختلالات ژنتیکی و کروموزومی می‌شود بدنبال آن اختلال در تکثیر یا تمایز سلول‌های خونساز می‌شود و برخی از این اختلالات ژنی قابل دیدن هستند و بسیاری هم تشخیص داده نمی‌شوند.

◆ علائم بالینی:

شایعترین علامت آنمی است و در نیمی از موارد بیمار بدون علامت است و در طی یک آزمایش CBC اتفاقی تشخیص داده می‌شوند. این بیماری برخلاف AA که مخصوص افراد جوان است در بیماران مسن تر دیده می شود.

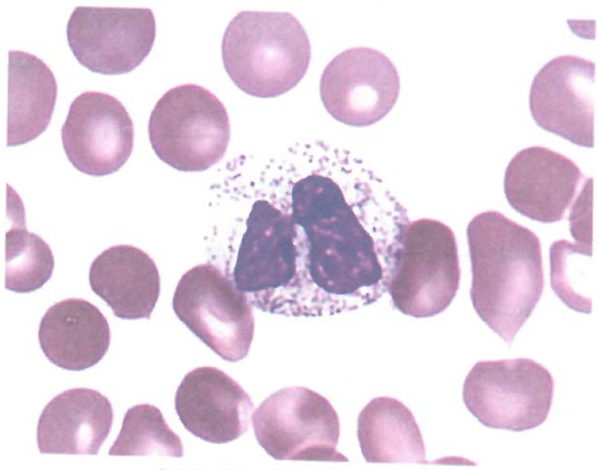
نکته: تب و کاهش وزن بیشتر اشاره به میلوپرولیفراتیو دارند تا MDS. در ۲۰٪ موارد اسپلنومگالی دارند. بیماری‌های پوستی مثل سندرم Sweet ممکن است با آن همراه باشد.

◆ یافته‌های آزمایشگاهی:

کم خونی به صورت منفرد یا بخشی از پان سیتوپنی وجود دارد و نوتروپنی و یا ترومبوسیتوپنی منفرد نادر است.

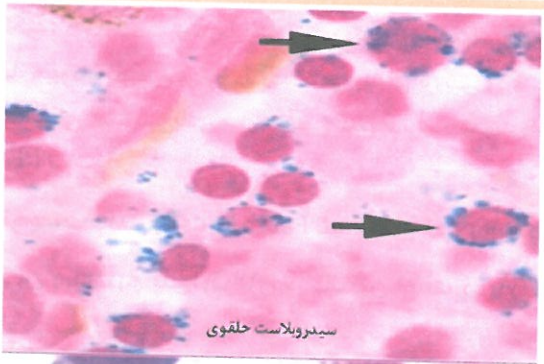
- **در لام خون محیطی:** ماکروسیتوز شایع است. RBCهای درشت و چند شکلی، پلاکت‌های بزرگ و پلاکت‌هایی با سایزهای مختلف و فاقد گرانول، اختلال عملکرد پلاکتی شایع است. نوتروفیل‌ها هیپوگرانوله و هیپوسگمانته هستند.

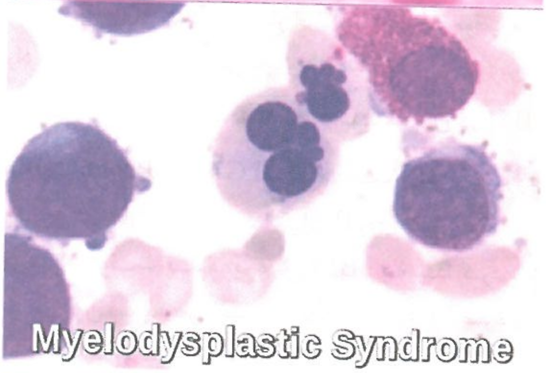
اجسام **Dohl** (دانه‌های آبی‌رنگ در حاشیه داخلی PMN ها می‌بینیم که نشانه عفونت شدید و توکسیک گرانولاسیون می‌باشد) و اشکال **Pseudopelger-hute** (PMN با دو هسته) دیده می‌شود. (نوتروفیل بین ۳ تا حداکثر ۵ لوب دارد) تعداد WBC اغلب نرمال است و درصد بلاست خون محیطی با تعداد بلاست BM متناسب است.


Pseudo-Pelger-Huët neutrophil (1000×).

- BM: اغلب هیپرسلولار است و در ۲۰٪ موارد هیپوسلولار است،

تغییرات دیس اریتروپویتیک، Ring sideroblast و کاهش سگمنتاسیون گرانولوسیتی و میلوبلاست دیده می‌شود. مگاکاریوسیت‌ها شکل‌های عجیب و غریب دارند.(Bizzare)





- **تشخیص افتراقی:** کمبود Vit B12 و B6 و مس (Cu) حتما باید رد شود. تغییرات دیسپلاستیک واکنشی بدنبال عفونت‌های وایرال، سیروز، TB، داروها و سایر سموم شایع هستند.

نکته: اگر تعداد بلاست در خون محیطی <5% و در BM<9% ,RAEB-1 بوده و اگر تعداد بلاست در خون محیطی <20% باشد RAEB-2 نام دارد و حال اگر تعداد بلاست در خون محیطی >20% باشد AML خواهد بود.

◆ پیش آگهی MDS:

مهمترین معیار تعیین کننده پیش آگهی تعداد بلاست می باشد و مهمترین عامل تعیین کننده تعداد بلاست تغییرات سیتوژنتیک است. **بهترین پیش‌آگهی در** MDS با حذف منفرد $5q^-$ است (چند سال کاهش طول عمر) و **بدترین پیش آگهی در منوزومی ۷ و بالا بودن درصد بلاست دیده می‌شود.** شایعترین علت مرگ پان سیتوپنی است نه تبدیل شدن به لوکمی (AML).

توجه: موارد زیر ریسک فاکتور پیش‌آگهی بد هستند:

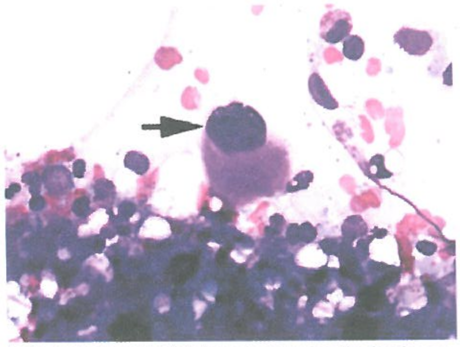
۱- بدتر شدن پان سیتوپنی
۲- منوزومی ۷
۳- درصد بلاست بالا
۴- ناهنجاری‌های کروموزومی جدید در سیر بیماری
۵- MDS مرتبط با دارو

◆ درمان MDS:

فقط انجام پیوند مغز استخوان می‌تواند تا حدی طول عمر طولانی ایجاد کند ودر کل به داروهای کموتراپی مقاوم هستند. استفاده از دوز پایین داروهای سیتوتوکسیک در افزایش میزان تمایز سلولی مفید هستند.

- داروی **5-Azacytidine از بقیه موثرتر بود ودر افزایش تعداد سلول ها مفیدتر است.**
- ترکیب شبیه آن **Desitabine** است که در ۵۰-۳۰٪ بیماران شمارش CBC را بهبود می‌بخشد و تا یکسال تداوم دارد.
- داروی **Linelonamide** در موارد $5q^-$ بسیار موثر است و **علاوه بر برطرف کردن اختلال خونی، اختلال کروموزومی را هم برطرف می‌کند** ولی احتمال DVT وآمبولی ریه را زیادتر می‌کند.

نکته: استفاده از فاکتورهای رشد خونساز مثل EPO، G-CSF در موارد شدید پان سیتوپنی زیاد موثر نیستند **ولی در موارد خفیف مؤثرتر هستند** خصوصا در افرادی که سطح EPO پایین دارند و نیاز به تزریق خون هم ندارند. EPO می‌تواند میزان بقا را بالا ببرد.



Uninuclear megakaryocyte and microblastic erythroid precursors typical of the 5q–myelodysplasia syndrome

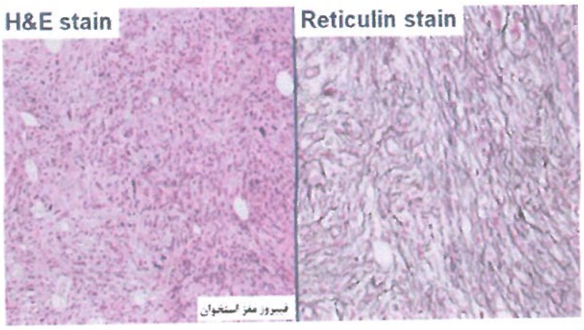
Myelophthisic Anemia (میلوفتیزیک یا میلوفیبروز)

فرآیند میلوفتیزی و میلوفیبروز یکسان است و شامل موارد زیر است:

۱- تکثیر فیبرو بلاست‌های BM ودر نتیجه ایجاد فیبروز

۲- گسترش خونسازی به خارج از BM (Extramedullary hematopoiesis).

۳- خونسازی غیر مؤثر، علت تکثیر فیبروبلاست‌ها افزایش فاکتورهای رشدی آن شامل PDGF و TGF-B می‌باشد و علیرغم تعداد فراوان سلول‌های خونساز در BM فرد دچار پان سیتوپنی می‌باشد.



اتیولوژی‌های شناخته شده میلوفتیزی:

۱- **فیبروز در پاسخ به سلول‌های سرطانی** مثل سرطان‌های **پستان**، ریه، **پروستات** یا نوروبلاستوم

۲- **در پاسخ به عفونت‌ها** مثلTB، مایکوباکتریوم آویوم، قارچ‌ها، HIV

۳- **بیماری‌های اتوایمیون** مثل سارکوئیدوز

۴- **مادرزادی** مثل گوشه، استئوپروز مادرزادی

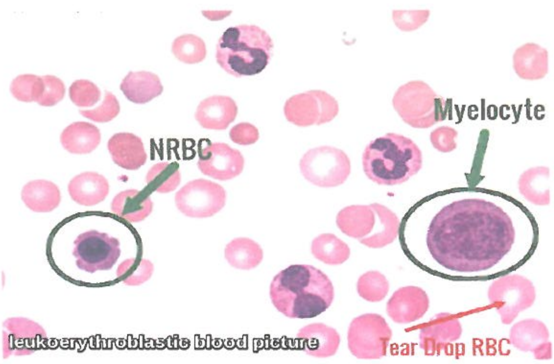
سایر علل: رادیوتراپی، MM-CML- لنفوم- لوسمی موئی شکل و غیره

◆ تشخیص میلوفیبروز:

نمای ویژه میلوفیبروز وجود آنمی و دیدن یک نمای خاص در خون محیطی بنام نمای، Leucoerythroblastic شامل dropRBC Tear، PLT giant، Myeloblast، NRBC، Promyelocyte، Myelocyte می‌باشد.
واکنش لوکواریتروبلاستیک نشان دهنده خونسازی خارج از BM است.

نکته: اغلب مغز استخوان Dry tap است و همچنین اسپلنومگالی و در CBC اغلب پان سیتوپنی دارند.

درمان موارد میلوفیبروز ثانویه حمایتی است و در صورت امکان حذف علت می‌باشد.



طبقه بندی WHO برای سندرم‌های MDS

نام	سیدروبلاست حلقوی	میلوبلاست	کاریوتایپ
MDS با دیسپلازی در یک رده (MDS-SLD)	<15%(<5%)*	BM<5%, PB<1% بدون Auer Rods	هر چیزی می‌تواند باشد، مگر اینکه تمام کرایتریای MDS با حذف 5q را داشته باشد
MDS با دیسپلازی در چند رده (MDS-MLD)	<15%(<5%)*	BM<5% , PB<1% بدون Auer Rods	هر چیزی می‌تواند باشد، مگر این که تمام کرایتریای MDS با حذف 5q را داشته باشد
MDS با سیدروبلاست‌های حلقوی: (MDS-RS)			
MDS-RS-SLD	≥15% / ≥5%*	BM<5%, PB<1% بدون Auer Rods	هر چیزی می‌تواند باشد، مگر این که تمام کرایتریای MDS با حذف 5q را داشته باشد
MDS-RS-MLD	≥15% / ≥5%*	BM<5%, PB<1% بدون Auer Rods	هر چیزی می‌تواند باشد، مگر این که تمام کرایتریای MDS با حذف 5q را داشته باشد
MDS با حذف 5q	هیچ یا به هر میزان	BM<5%, PB<1% بدون Auer Rods	حذف 5q به تنهایی یا به همراه یک ناهنجاری دیگر به جز حذف 7q
MDS با بلاست فراوان: (MDS-EB)			
MDS-EB-1	هیچ یا به هر میزان	BM5-9% PB2-4% بدون Auer Rods	ممکن است هر کاریوتیپی داشته باشد
MDS-EB-2	هیچ یا به هر میزان	BM10-19% PB5-19% بدون Auer Rods	ممکن است هر کاریوتیپی داشته باشد
سیتوپنی مقاوم کودکی	هیچ	BM<5% PB<2% بدون Auer Rods	ممکن است هر کاریوتیپی داشته باشد
MDS طبقه‌بندی نشده:			
با یک درصد بلاست (۱٪)	هیچ یا به هر میزان	BM<5% PB=1% بدون Auer Rods	ممکن است هر کاریوتیپی داشته باشد
با پان سیتوپنی و SLD	هیچ یا به هر میزان	BM<5% PB=1% بدون Auer Rods	ممکن است هر کاریوتیپی داشته باشد
برپایه ناهنجاری سیتوژنتیک	۱۵٪	BM<5% PB=1% بدون Auer Rods	ناهنجاری مربوط به MDS

* اگر موتاسیون SF3B1 باشد



لوسمی حاد

لوسمی حاد در واقع یک maturation arrest است. سلولها در یک مرحله نارس باقی می مانند و تعدادشان افزایش می‌یابد. لوسمی حاد به دو دسته ALL و AML تقسیم می شود. ۹۰٪ لوسمی حاد بالغین از نوع AML و ۱۰٪ ALL است در بچه‌ها ۹۰٪ ALL و ۱۰٪ AML است. AML و ALL باید از هم افتراق داده شوند چون درمان، پاسخ به درمان و پروگنوز متفاوت دارند. کلا ALL از AML خیلی بهتر است.

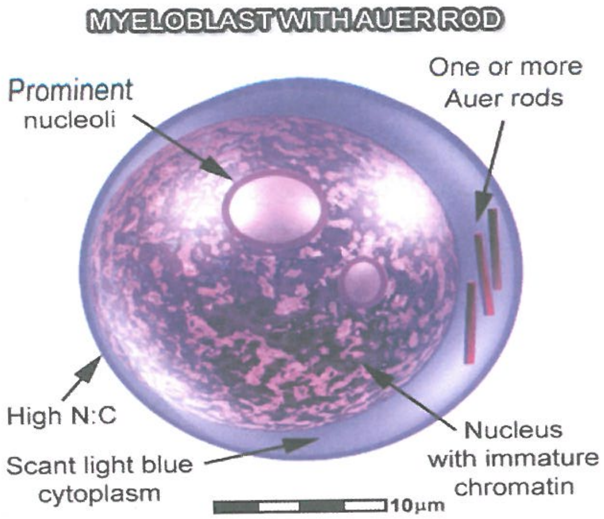
برای تشخیص AML و ALL نخست باید وجود بلاست را اثبات کرد. بلاست سلولی است که حاوی نوکلئوس (هستک) می باشد

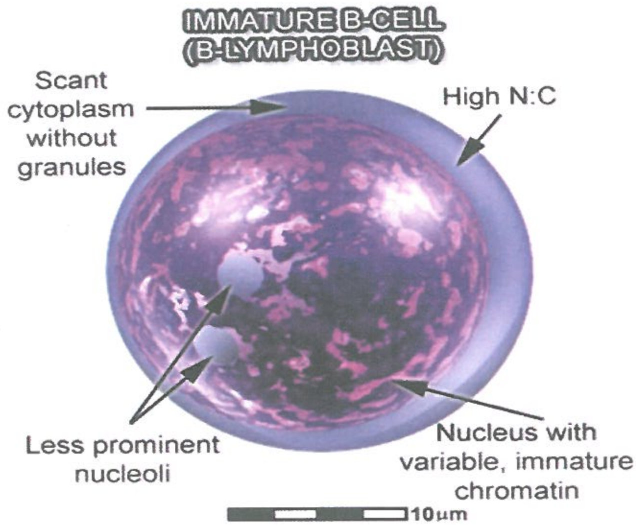
موارد به نفع AML عبارتند از:

- بلاستها بزرگتر هستند و حاوی گرانول قرمز رنگ می باشند.
- کروماتین بازتر و شل تر است.
- سیتوپلاسم سلول‌ها زیادتر است.
- خیلی از موارد در سیتوپلاسم **auer rod** دیده می شود که همان تجمع گرانولها می باشد.
- رنگ آمیزی MPO (میلوپراکسیداز) مثبت است.
- هستک متعدد دارند

موارد به نفع ALL عبارتند از:

- سلولهای بلاست کوچک‌تر هستند
- سیتوپلاسم متراکم تر دارند
- سیتوپلاسم آبی‌تر است
- auer rod ندارند. در بلاست‌ها گرانول دیده نمی‌شود.
- رنگ آمیزی PAS مثبت است.
- آنزیم tdt (ترمینال دزوکسی نوکلئوتید ترانسفراز) مثبت
- بعضی اختلالات کروموزومی دارند.
- درقدیم به ۳ دسته L_1, L_2 و L_3 تقسیم می‌شده است.





◆ اتیولوژی:

لوسمی حاد به طور کلی اتیولوژی مشخص ندارد و در غالب موارد جهش‌های ژنی و موتاسیون‌ها نقش دارند. ولی عوامل شناخته شده شامل موارد زیر است:

- مواجهه با داروهای قبلی کموتراپی مثل ملفالان –کلرامبوسیل.
- بیماریهای دیسپلاستیک قبلی مثل MDS
- آنمی فانکونی

- سندروم داون (سندرم داون با اختلال در سلول‌های بنیادی همراه است و این بیماران به AML و ALL و لنفوم حساس تر می باشند)
- بیماری مادر زادی بلوم(BLOOM)
- آتاکسی تلانژکتازیا

◆ علائم لوسمی‌های حاد:

کم خونی، عفونت و خونریزی تظاهرات شایع هستند. سایر علایم عبارتند از: ضعف، بی حالی، خستگی، کاهش وزن، درد استخوانی بخصوص در استخوان های پهن به علت رشد زیاد بلاست، بزرگی کبد و طحال، لنفادنوپاتی و ارتشاح سلول‌های بدخیم به مغز، پوست و testis (بخصوص در ALL درگیری مغز و Testis بیشتر است).

◆ مراحل درمان لوسمی حاد:

چند مرحله دارد:

۱- **Induction** (سرکوب **موقت** سلول‌های لوسمیک): دوز بالای کموترابی می دهیم تا سلولهای لوسمیک را در BM و خون محیطی تا آنجا که ممکن است از بین ببریم.

۲- **Consolidation**: با استفاده از کموترابی (همان درمان اول یا حتی قویتر با تعداد بیشتر)

۳- **درمان تقویتی (Intensification)**: در این مرحله از دوزهای بالای داروهایی که واکنش متقاطع ندارند استفاده می‌شود.

۴- **درمان نگهدارنده:** به این منظور به مدت طولانی **داروی کموترابی با دوز پایین به فرد می دهیم یا اینکه پیوند مغز استخوان برای وی انجام می‌دهیم.** (این روش فقط در ALL انجام می‌شود).

ریسک فاکتورهای پیش‌اگهی بد در لوسمی‌های حاد

۱- سن زیر ۲ سال
۲- سن بالای ۳۵ سال (سن بین ۲ تا ۱۳ سال بهترین پیش آگهی را دارد)
۳- AML و ALL ثانویه به یک بیماری دیگر (به دنبال MDS – میلو پرولیفراتیو...)
۴- هر چقدر تعداد بلاست در خون محیطی و مغز استخوان در شروع بیماری بالاتر باشد
۵- تغییرات سیتوژنتیک نا مطلوب داشته باشد.
(مهمترین پیش آگهی در روش درمان AML سیتوژنتیک آن است).
۶- مدت زمانی که از درمان Induction طول می کشد تا مریض به CR برود هر چه این زمان کوتاهتر باشد پیش آگهی بهتر و هر چه این زمان طولانی‌تر باشد پیش آگهی بدتر است.
۷- اختلال هماتولوژیک قبلی

ALL(لوسمی لنفوسیتیک حاد)

طبق WHO به سه نوع تقسیم می‌شود.

۱- **pre B-cell:۷۵٪** تمام موارد ALL را شامل می‌شود. (شایعترین)
۲- **T- ALL:۲۰٪** موارد ALL را شامل می‌شود.
۳- **B-ALL: ۵٪** موارد ALL را شامل می‌شود.

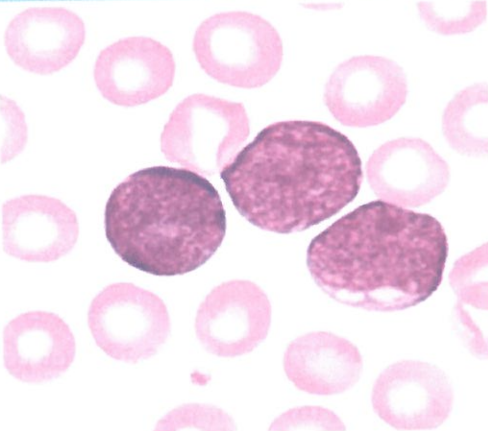
ALL اساسا در اطفال دیده می‌شود.

عواملی که پیش آگهی ALL را بد می‌کنند، عبارتند از:

۱. **سن زیر ۲ سال**
۲. **سن بالای ۱۰ سال**
۳. **WBC > ۵۰۰۰۰ (بلاست) در بدو مراجعه**
۴. **T-ALL (B-ALL به درمان بسیار خوب پاسخ میدهد)**
۵. **گرفتاری CNS**
۶. **مذکر بودن**
۷. **مدت زمان رفتن به CR طولانی**
۸. **سیاهپوست بودن**
۹. **مثبت بودن کروموزوم فیلادلفیا (بدترین پیش آگهی در ALL با Ph^+ می‌باشد).** در بچه‌ها در ۲۰٪ موارد کروموزوم فیلادلفیا وجود دارد در حالی که همین حالت در بالغین ۵۰٪ است ، **در صورت وجود کروموزوم فیلادلفیا باید بیمار پیوند BM انجام دهد.**
۱۰. **وجود ترانس لوکاسیون در کروموزوم‌ها که شامل موارد زیر است: t(۱۴ و ۸)،t(۸و۲۲) و t(۲-۸)**
۱۱. **هیپودیپلوئیدی** (هر چه تعداد کروموزوم‌ها پایین‌تر باشد پیش‌آگهی بدتر می‌شود) یا دیپلوئیدی کاذب

عوامل پیش آگهی خوب در ALL عبارتند از:

۱- ۱۰-۲ سالگی
۲- جنس مونث
۳- عدم درگیری CNS
۴- Pre-BCell
۵- WBC <۳۰۰۰۰ در بدو مراجعه
۶- t(12-21)
۷- سفید پوست بودن
۸- هیپردیپلوئیدی (تعداد کروموزوم >50)
۹- در فاصله ۷ تا ۱۴ روز از شروع درمان به CR برود.



خون محیطی بیمار ALL

◆ درمان:

شامل همان چند مرحله کموتراپی است.

در تمام بچه‌هایی که ALL دارند دو نقطه وجود دارد که سلولهای لوسمی در آن ناحیه پنهان می شوند و داروهای کموتراپی به آن مناطق نفوذ ندارند که عبارتند از:

۱- لپتومنژ

۲- بیضه

اگر این دو ناحیه در گیر باشند مخصوصا CNS پیش آگهی بسیار بد می شود. به همین دلیل در هر بچه‌ای که با ALL مراجعه می کند همان ابتدا باید LP کنیم و MRI مغز انجام دهیم. چه مغز در گیر باشد و چه نباشد **داروی داخل نخاع اینتراتکال تزریق می کنیم.** تزریق اینتراتکال (It) بیماران در واقع پروفیلاکسی است. می‌توان رادیاسیون مغز نیز انجام داد.

✪ توجه: با اینداکشن + کموتراپی اینتراتکال میزان CR در اطفال ۹۷٪ است (Cure). در حالی که در بالغین به علت بیشتر بودن سیتوژنتیک غیر طبیعی این میزان تا ۹۰-۷۵٪ افت پیدا می‌کند.

اما اگر بعد از اینداکشن درمان را ادامه ندهیم اغلب بیماری عود می کند که معمولاً طی ۲ سال بعد از کموتراپی است. بنابراین **توصیه می شود تمام بیماران بعد از درمان اینداکشن درمان Consolidation و نگهدارنده را ادامه دهند.**

نکته: در مواردی که کروموزوم فیلادلفیا مثبت است می‌توان از Gleevac (imatinib) استفاده کرد و در موارد B-ALL ریتوکسیماب کمک کننده است.

اندیکاسیون پیوند آلوژنیک در ALL عبارتند از:

۱- هرگاه کروموزوم فیلادلفیا مثبت باشد

۲- WBC خیلی بالا در بدو مراجعه داشته باشد.

۳- زمان رفتن به CR طولانی باشد.

۴- بیماران مسن‌تر

AML (لوسمی میلوئید حاد)

شایعترین فرم لوسمی حاد در بالغین می باشد. با بالا رفتن سن، احتمال AML بیشتر می شود و در جنس مذکر کمی شایعتر است. سن میانگین درگیری ۶۷ سال است.

◆ اتیولوژی:

هیچ عامل ویروسی در AML شناخته نشده است. یکسری اختلالات همراه وجود دارد شامل:

۱- سندروم داون ۲- Bloom ۳- سندروم پاتو (تریزومی ۱۳)
۴- رادیاسیون با دوز بالا (بخصوص اگر همراه با شیمی‌درمانی باشد)
۵- مواد شیمیایی مخصوصاً بنزن ۶- سابقه کموتراپی ۷- سایر داروها (کلرامفنیکل، فنیل بوتازون و با شیوع کمتر کلروکین) ۸- حشره کشها
۹- سیگار ۱۰- تماس با مواد نفتی و رنگ ۱۱- آنمی فانکونی
۱۲- آتاکسی تلانژکتازی ۱۳- سندرم کاستمن

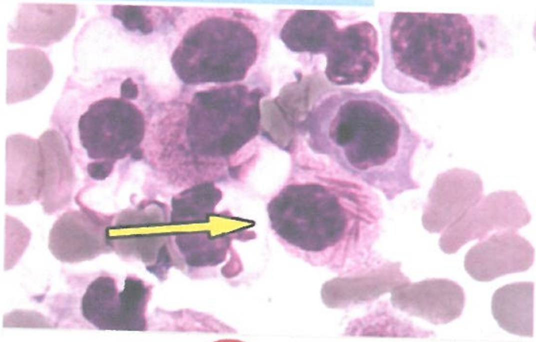
◆ تعریف:

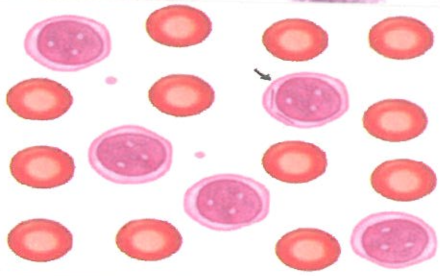
طبق تعریف WHO زمانی فرد دچار AML است که سلولهای بلاست در BM **یا خون محیطی بالاتر یا مساوی ۲۰٪ باشد.**

طبق تعریف FAB (طبقه‌بندی فرانسوی- آمریکایی- بریتانیایی) مقدار بلاست باید <30% باشد.

بطور خلاصه علائم به نفع AML عبارتند از:

- **Auer rod**
- **MPO مثبت**
- **کروماتین loose به همراه هستک (رنگ کروماتین بنفش کمرنگ است)**





Diagrammatic peripheral blood smear in AML with myeloblasts. One myeloblast with two Auer rods (arrow)

◆ ۸ ساب تایپ دارد:

M_0 ← low differentiated leukemia (معلوم نمی شود AML یا ALL است).

M_1 ← myeloblastic without diff

M_2 ← myeloblastic with diff (شایعترین نوع در بالغین)

M_3 ← promyelocytic هایپرگرانولر (مهم)

M_4 ← myelomonocytic (ساب تایپی به نام M4EO وجود دارد که افزایش مقدار ائوزینوفیل دارند).

M_5 ← Monocytic

M_6 ← Erythroleukemic (بیماری Diguglielmo)

M_7 ← Megacaryoblastic

در AML_3 در ۸۵٪ موارد و در $AML_{2,4}$ ۵۵٪ موارد و در سایر موارد فقط ۴۰٪ موارد به درمان پاسخ مناسب می دهند.

◆ پیش آگهی:

سوال: در فردی که AML دارد کدام فاکتور بیشترین تاثیر را در پیش آگهی دارد؟

الف– سن بیمار

ب– تعداد سلولهای بلاست در بدو مراجعه

ج– مقدار Auer rod

د– تغییرات کروموزومی

جواب: گزینه د

پیوند دو ژن PML – RARα مانع تمایز پس از مرحله پرومیلوسیت می‌شود و با دادن ATRA این پروتئین پیوندی تخریب می‌شود.

توجه: تغییرات کروموزومی بیشترین تاثیر را در میزان پاسخگویی به درمان، مدت CR، میزان عود و عوارض بیماری دارند:

✓ **تغییر سایتوژنتیک در** M_2 ← t (8-21)؛ با اجسام Auer rod، بیان CD19 و ائوزینوفیل‌های طبیعی افزایش یافته و نیز با سارکوم‌های میلوئید همراهی دارد

✓ **تغییر سایتوژنتیک در** M_3 ← t (15-17)

✓ **تغییر سایتوژنتیک در** M_4 ← inv (16)؛ با ائوزینوفیل‌های غیرطبیعی مغز استخوان همراهی دارد.

✓ **تغییر سایتوژنتیک در** M5 ←t (9-11) (باعث هیپرتروفی لثه می‌شود)

✓ اگر تغییرات فوق وجود داشته باشند پیش آگهی خوب است و عوارض قابل پیش بینی خواهند بود (بهترین پیش آگهی t(15,17)) **[جهت به خاطر سپردن عدد اول را تقسیم بر ۴ کنید عدد M بدست می آید!!!]**

سایر **موارد تأثیرگذار بر پیش آگهی** (علاوه بر تغییرات کروموزومی) عبارتند از: تعداد بلاست بالای ۱۰۰/۰۰۰ (باعث خونریزی CNS و لوکواستاز می‌شود) در بدو مراجعه، سابقه بیماری خونی قبلی، مدت زمان رفتن CR ، سن بیمار، وجود بیماری‌های همراه.

نکته: علاوه بر Translocation ها و تغییرات سایتوژنتیک فوق که در ایجاد AML موثرند مواردی از موتاسیون ژنی هم در ایجاد AML دخیل‌اند و باعث عود بیماری و عدم پاسخ به درمان می‌شوند **که عبارتند از: (این موارد را باید در نبود اختلالات سیتوژنیک ارزیابی کرد)**

۱– موتاسیون درژن MLL (Myeloid lymphoid leukemia)

۲– موتاسیون در ژن **FLT3** (در صورت وجود باید بیمار پیوند شود ← افزایش تکثیر و مقاومت بر علیه آپوپتوز)

۳– موتاسیون در ژن BALLC

۴– موتاسیون Bcr-abl

نکات: تغییرات سیتوژنتیکی که نشاندهندهٔ پیش آگهی بسیار بد هستند عبارتند از:

- inv (3)
- Del (7)
- t(6, 9)
- مونوزومی ۵ (کمتر از مونوزومی 7)
- سن بالا
- بدنبال شیمی‌درمانی
- MDS

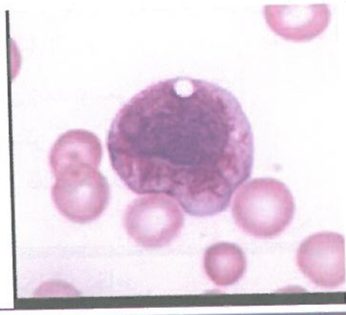
(مونوزومی ۵ و۷ در افراد مسن شایعتر است.)

این موارد در صورت داشتن دهنده مناسب پیوند آلوژن بهترین اقدام است.

نکته: ایجاد AML در سن بالا و یا به دنبال کموتراپی و MDS قبلی با پیش‌آگهی بدتری همراه هستند.

- در کسانی که AML M_5 دارند درگیری لپتومننژ، لثه و پوست شایع است.
- بطور کلی در M5 , M4 عوارض خارج BM شایعتر است
- M_3 در درمان و تظاهر با بقیه انواع AML متفاوت است. DIC در فرم منوسیتی هم دیده می‌شود.

داخل سلولهای لوکمیک پر از گرانول است. این گرانول ها در داخل سلول نمایی را بوجود می آورد که در پاتولوژی به نام fagut cell خوانده می شود. وقتی سلولها پاره می‌شوند محتویات این گرانولها آزاد شده باعث تحریک فاکتور ۱۰ انعقادی و علائم DIC می‌شوند. (کواگولوپاتی مصرفی) در لام خون محیطی این افراد، شیستوسیت هم به علت DIC وجود دارد.



سوال: بیماری AML دارد با علائم خونریزی ریوی و مغزی مراجعه کرده است PT , PTT طولانی دارد کدامیک از ترانس لوکاسیون‌ها محتمل‌تر است؟

جواب: خونریزی داخل ریوی یا مغزی بیش از همه در لوسمی پرومیلوسیتی (MB) حاد (APL) دیده می‌شود که با t(15-17) همراه است. همچنین خونریزی ناشی از اختلالات انعقادی در AML M5 دیده می‌شود.

- در AML M2 ممکن است توده‌هایی از سلولهای لوکمیک در بخشهای مختلف بدن جمع شوند مثلاً در مدیاستن، کمر، پوست و...که کلوروما (سارکوم گرانولوسیتی) نام دارد (چون سبز رنگ است). در این حالت پیش‌آگهی بد است.

علایم بالینی AML

اغلب علائم غیر اختصاصی دارند شامل: ضعف – خستگی (اولین علامت)– تب – بی حالی – بی اشتهایی – کاهش وزن و ارگانو مگالی (نادر)

اختلال خونریزی به علت مشکل پلاکت (درM_3 حتی DIC دارند) و به ندرت توده کلروما (در breast، تخمدان، رحم، مدیاستن، پوست پروستات،...) تندرنس استرنوم . کمتر از نیمی از بیماران قبل از تشخیص بیش از ۳ ماه علامت داشته‌اند .

سارکوم میلوئید ممکن است قبل یا همراه AML بروز کند و نیاز به درمان سیستمیک دارد.

◆ علایم آزمایشگاهی:

۱. آنمی معمولا نرموکروم نرموسیتر
۲. لوکوسیتوز> ۱۵۰۰۰ (در نیمی از موارد 5000>WBC و ۲۰٪ بالای ۱۰۰/۰۰۰ دارند و ۵٪ هم بلاست در PBS ندارند)
۳. ترومبوسیتوپنی < ۱۰۰۰۰۰ (۷۵٪ بیماران و ۲۵٪ زیر ۲۵۰۰۰)
۴. اسید اوریک خون بالا است (در ۵۰٪ موارد)
۵. ESR↑ – LDH↑

◆ درمان AML:

درمان بیمار دچار AML ثابت شده، معمولا دو مرحله دارد:
۱) القای CR که هدف اولیه است
۲) درمان پس از بهبود اولیه جهت افزایش عمر و بهبود قطعی

چه زمانی می‌گوئیم فرد AML به CR (رمیشن کامل) رفته است؟(مهم)

۱. 1000<ANC(AbsoluteNeutrophilicCount)
۲. 100000<PLT
۳. سلولاریتهBM<۲۰٪
۴. بلاست <۵ ٪ در مغز استخوان
۵. عدم وجود بلاست در خون محیطی
۶. ندیدن auer rod
۷. منفی بودن هر نوع AML خارج مغز استخوان مانند کلروما

نکته: برای تشخیص ایجاد CR باید تمامی این معیارها وجود داشته باشد. (توجه کنید Hb جز کرایتریا CR نمی باشد.)

سئوال: ***فاکتورهایی که احتمال C.R را کم می‌کنند کدامند؟***

جواب: ***فاکتورهای پیش‌آگهی ضعیف که احتمال رسیدن به C.R را کم می‌کنند عبارتند از:***

۱. سن بالا
۲. وجود یک دوره علامتدار طولانی مدت همراه با سیتوپنی پیش از تشخیص
۳. سابقه‌ی قبلی یک اختلال هماتولوژیک
۴. سابقه‌ی آنمی، لکوپنی و یا ترومبوسیتوپنی برای مدت >۳ماه قبل از تشخیص
۵. AML ثانویه به مصرف داروهای سیتوتوکسیک
۶. هیپرلکوسیتوز (100.000<WBC)
۷. وجود t(6;9) inV(3) یا Del 7
۸. جهش در ژن FLT3-ITD

نکته: یافته‌های کروموزومی زیر با پیش‌آگهی مطلوب AML همراه هستند:

۱- t(15-17) ⇐ ۸۵٪ بهبود

۲- inV(16), t(8-21) ⇐ ۵۵٪ بهبود

۳- فقدان ناهنجاری سیتوژنیک ⇐ ۴۰٪ بهبودی

جدول ارزیابی تشخیصی اولیه و درمان بزرگسالان مبتلا به AML

شرح حال	بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک
خستگی پیشرونده یا کاهش تحمل ورزش (آنمی) خونریزی شدید یا خونریزی از محل‌های غیرمعمول (DIC، ترومبوسیتوپنی) تب یا عفونت راجعه (گرانولوسیتوپنی) سردرد، تغییرات دید، اختلالات عصبی غیرفوکال (لوسمی یا خونریزی CNS) سیری زودرس (اسپلنومگالی) سابقه خانوادگی AML (سندرم‌های Fanconi، Bloom یا Kostmann یا آتاکسی - تلانژکتازی) سابقه سرطان (مصرف داروهای آکلیله کننده، پرتوتابی، مهار کننده‌های توپوایزومراز II) تماس‌های شغلی (رادیاسیون، بنزن، فرآورده‌های نفتی، رنگ، مصرف سیگار، آفت‌کش‌ها)	CBC و شمارش افتراقی سلول‌های خونی آزمون‌های شیمیایی (الکترولیت‌ها، کراتینین، آنزیم‌های کبدی، BUN، کلسیم، فسفر، LDH، اسیداوریک، بیلی‌روبین، آمیلاز، لیپاز) آزمون‌های انعقادی (PTT، PT، فیبرینوژن، D-dimer) سرولوژی‌های ویروسی (HSV-1، CMV، واریسلا زوستر) نوع و غربالگری RBC تعیین نوع HLA بیمار، برای پیوند سلول ریشه‌ای خونساز آلوژنیک آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان (بررسی مورفولوژی، سیتوژنتیک، فلوسیتومتری، بررسی‌های مولکولی برای جهش‌های NPM1 و CEBPA و FLT3-ITD) نگهداری سلول‌های زنده لوسمی در یخچال اکوکاردیوگرام یا اسکن قلبی گرافی PA و لترال قفسه سینه تعبیه CV line
معاینه فیزیکی	**اقدامات برای بیماران خاص**
وضعیت سلامت کلی (عامل موثر در پیش‌آگهی) کبودی و تراوش از محل کاتتر وریدی (DIC احتمال لوسمی پرومیلوسیتیک حاد) تب و تاکیکاردی (نشانه‌های عفونت) ادم پاپی، ارتشاحات شبکیه، اختلال در اعصاب مغزی (لوسمی CNS) پوسیدگی یا آبسه‌های دندانی **هیپرتروفی لثه** (ارتشاح لوسمیک، بیش از همه در **لوسمی منوسیتیک**) **ارتشاح یا ندول‌های جلدی** (ارتشاح لوسمی، بیش از همه در **لوسمی منوسیتیک**) بزرگی گره‌های لنفاوی، بزرگی کبد و طحال (کمردرد، ضعف اندام تحتانی (**سارکوم گرانولوسیتیک نخاعی، عمدتا در افراد دارای** t(8;21))	ارزیابی دندانی (برای افرادی با بهداشت پایین دهان و دندان) پونکسیون نخاعی (برای افراد دارای علایم درگیری CNS) MRI غربالگری نخاعی (برای بیماران مبتلا به کمردرد، ضعف اندام تحتانی، گزگز) ارجاع بیمار و خانواده او برای مشاوره روانی **مشاوره برای تمام بیماران** به بیمار اطلاعاتی راجع به بیماری او، مسائل مالی و چگونگی تماس با گروه‌های پشتیبان داده شود.

۱) کموتراپی ایندکشن در AML:

پرمصرف‌ترین رژیم القا کننده‌ی CR برای همه‌ی بیماران به جز لوکمی پرومیلوسیتیک حاد (APL) شامل کموتراپی ترکیبی با سیتارابین (Cytarabine یا Cytosar) و یک آنتراسیکلین (معمولا دانوروبیسین) می‌باشد.

(سیتارابین یک آنتی‌متابولیت مرحله‌ی S چرخه‌ی سلولی است که سنتز DNA را مهار می‌کند. آنتراسیکلین‌ها در داخل DNA جای می‌گیرند و نقش اصلی آن مهار توپوایزومراز II است که باعث شکستن DNA می‌شود)

بطور کلی نحوه درمان induction در AML عبارتند از:

درمان ۳–۷ یعنی ۷ روز cytosar (سیتارابین) تجویز می کنیم که در ۳ روز اول این دارو به همراه Daunorobicine استفاده می شود و ۴ روز به تنهایی تجویز می شود.

نکته: افزودن اتوپوزاید (etoposide) میزان CR را افزایش نمی‌دهد ولی **طول مدت** CR را **بیشتر** می‌کند. در افراد زیر ۶۰ سال ۸۰–۶۰٪ CR را بیشتر می‌کند و در بالای ۶۰ سال ۶۰–۳۳٪.

توجه مهم: اگر بیمار **پس از دوبار کموتراپی القایی** به CR وارد نشود و یک اهدا کننده‌ی مناسب داشته باشد، باید تحت پیوند آلوژنیک BM قرار گیرد.

۲) درمان بعد از CR:

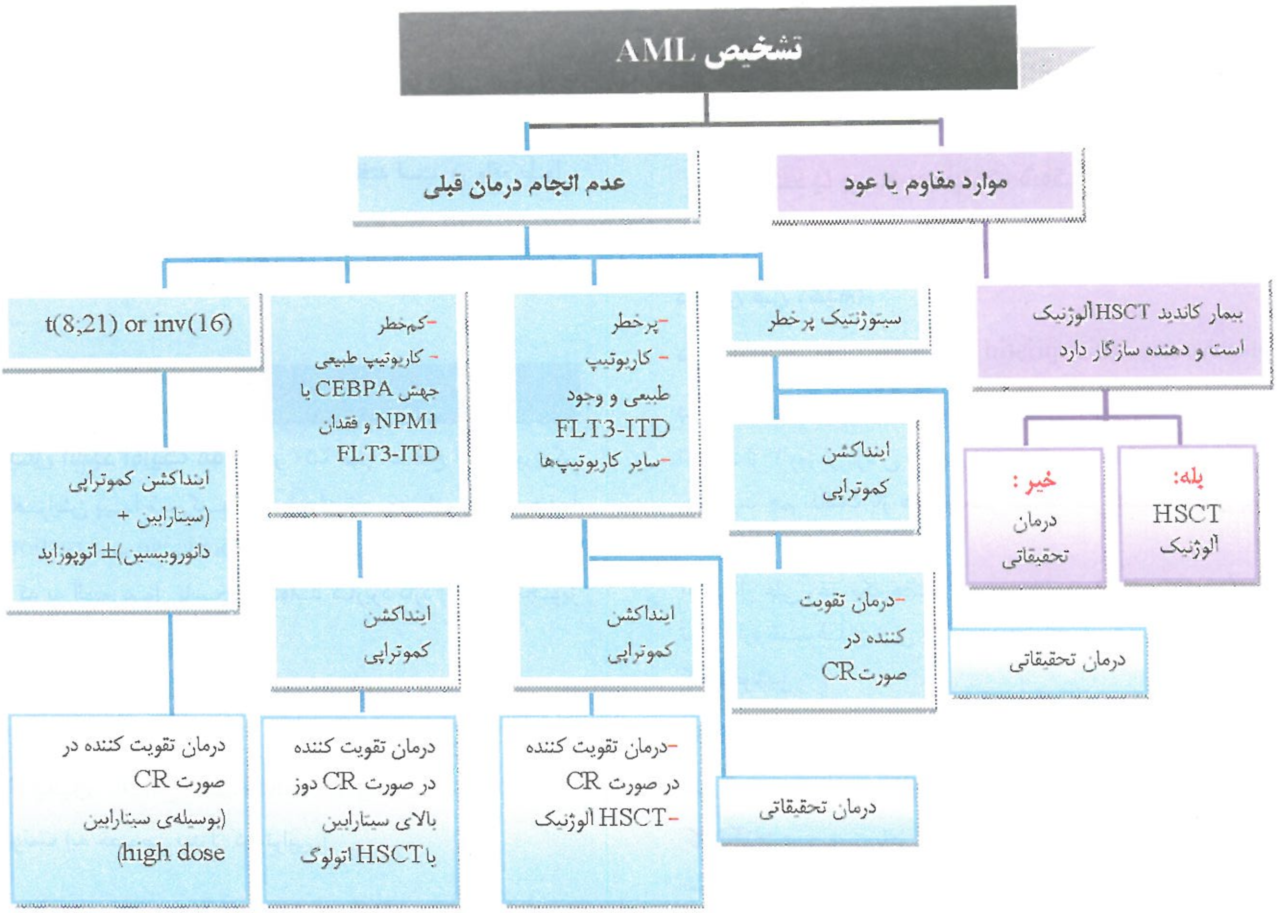
بدون درمان عود حتمی است. اگر بیمار good risk است [T(8.21) یا inv16] درمان high dose cytosar می‌باشد.

اگر بیمار Normal karyotype بود موتاسیون‌های ژنی مثل FLT3 را ارزیابی می‌کنیم.

- ✓ **اگر FLT3 (+) بود درمان:** پیوند آلوژنیک
- ✓ **اگر FLT3 (–) بود درمان:** پیوند اتولوگ یا شیمی‌درمانی high dose است.

بیمارانی که مونوزومی ۵ و ۷ دارند از همان ابتدا باید پیوند آلوژنیک شوند.

الگوریتم برای درمان AML (به جز AML M3)



درمان M_3 (لوسمی پرومیلوستیک):

داروی خوراکی به نام ATRA (اولترانس رتین A) همراه با سیتوزار می دهیم که ۹۰–۸۰٪ با این دارو به CR می روند. دوره درمان ۴–۳ سال است.

نکته: در M_3 در اثر t(15-17) پروتئینی ایجاد می شود به نام PML-RaR-α و باعث می شود تکامل سلول‌ها در مرحله پرومیلوسیتیک متوقف شود.

ATRA باعث می شود پروتئین عامل بشکند و پرومیلوسیتها mature شوند. ٪۹۰–۸۵ بیماران به ATRA خوب جواب می دهند. اگر جواب نداد از آمپول آرسنیک استفاده می شود (در حال حاضر درمان ترکیبی ATRA و آرسنیک درمان استاندارد می باشد).

عارضه‌ی ATRA: پس از درمان با ATRA فرد دچار لوکوسیتوز می شود. یک اشکال دارد و آن اینکه سلولهای تازه mature شده به هم می چسبند و باعث انسداد رگ می‌شوند. معمولاً شریانهای ریه را می‌گیرد و بیماران دچار تنگی نفس، هیپوکسی، انفیلتراسیون ریوی و chest Pain (علائمی شبیه به ARDS) می شوند (ATRA Syndrome)

شیوع این عارضه در ۱۰٪ موارد و در طی ۳ هفته‌ی اول درمان می باشد.

بهتر است مدت کوتاهی ATRA را قطع کنیم و کورتون، مایع و لازیکس دهیم. با ATO شیوع آن کمتر است.

نکته: بیمارانی که در زمینه درمان AML دچار نوتروپنی شده‌اند با درمان G-CSF دوره نوتروپنی سریعتر رفع می‌شود. ولی مدت زمان بستری در بیمارستان و Risk عفونت کاهش نیافته است. در واقع طول عمر بیمار را زیاد نمی‌کند.

پایش PML-RARα با RT-PCR پس از CR روش استاندارد است.

عوارض درمان AML:

- **افزایش اسید اوریک خون:** (در ۵۰٪ موارد سطح اسید اوریک خون افزایش پیدا می‌کند) درمان آن تجویز آلوپورینول و یا rasboricase است.rasboricase حلقه اسید اوریک را می‌شکند و در کسانی که به آلوپورینول پاسخ نداده‌اند کاربرد دارد (قبل از تجویز راسبوریکاز باید G6PD چک شود).
- **آنمی:** خون می دهیم (از Packed cell هایی که کم لکوسیت هستند استفاده می‌کنیم)
- **Plt پائین:** Plt می دهیم. (Single Doner)
- **عفونت** (به خصوص بعد از کموتراپی)

نکته: اگر تب داشت پلاکت را بالای ۲۰هزار نگه می‌داریم و اگر تب نداشت پلاکت را بالای ۱۰هزار حفظ می‌کنیم. Hb باید بالای ۸ حفظ شود. مگر بیمار DIC، CHF یا خونریزی فعال داشته باشد.

عوارض عفونی شایعترین علت مرگ در درمان AML می باشند.

نکته: اگر آنتی بادی CMV **منفی** باشد بهتر است از خون CMV منفی یا **Packed cell فاقد لوکوسیت (فیلتر شده)** استفاده شود.

نکته: بیمارانی که درمان AML می شوند باید به صورت پروفیلاکتیک از قطره نیستاتین یا کپسول فلوکونازول برای جلوگیری از کاندیدیاز دهانی استفاده کرد و اگر آنتی بادی هرپس یا سابقه تبخال مثبت است آسیکلوویر یا والاسیکلوویر می‌دهیم و از سیپروفلوکساسین خوراکی نیز برای پروفیلاکسی استفاده می‌کنیم.

تا زمانی که بیمار تب نکرده آنتی بیوتیک وریدی نمی‌دهیم. اگر بیمار تب کرد تمام کشتها را باید بگیریم (خون، ادرار) و CXR و معاینه‌ی اطراف رکتوم را انجام می‌دهیم.

توصیه می شود در کسانی که تب می کنند در قدم اول باید ترکیبات ضد سودوموئا بدهیم:

- ایمی پنم به تنهایی یا مروپنم یا تازوسین
- یا سفتازیدیم + آمیکاسین
- یا پیپراسیلین + آمیکاسین

در صورت حساسیت به ترکیبات پنی‌سیلین باید از آزترئونام استفاده شود.

اگر بعد از تب از همان اول زخم دهان(موکوزیت) داشت یا اطراف آنژیوکت قرمز بود یا در کشت خون ارگانیسم gr^+ رشد کند یا بیمار در سپتیک شوک باشد، برای پوشش MRSA همراه سودوموئا وانکو اضافه می کنیم (۳ دارویی می دهیم)

در موارد MRCA و مقاوم Daptomycine، quinopristin به وانکومایسین، Linezolid تجویز می‌شود.

اگر بعد از ۳ روز از درمان با ایمی پنم، تب بیمار قطع نشد حتی اگر موکوزیت هم نداشت باز هم وانکو اضافه می‌کنیم. (برای پوشش MRSA)

اگر بیمار علی رغم یک هفته (۴ روز پس از درمان با ونکو) درمان هنوز تب دارد ضد قارچ می دهیم: آمفوتریسینB، وری کونازول، یا کاسپوفونژین.

داروها تا رسیدن WBC به بالای ۱۵۰۰ ادامه داده می‌شوند. بدون در نظر گرفتن منشأ عفونت.

نکته: در صورت بالا آمدن WBC و بروز تب باید به تب دارویی شک کنیم.

CML (لوسمی میلوئید مزمن)

شایعترین فرم لوسمی مزمن در بالغین

انسیدانس CML

میزان بروز CML، ۱/۵ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر است. در مردان شایعتر است. پیک آن بعد از میانه‌ی دهه‌ی چهارم می‌باشد (۳٪ زیر ۲۰ سال)

تعریف CML و پاتوفیزیولوژی

CML عبارتست از **تکثیر دودمان رده‌ی میلوئید** در BM که شامل انواع سلول‌های رده‌ی میلوئیدی (میلوسیت، متامیلوسیت، بازوفیل و نوتروفیل) می‌باشد و **دارای ترانسلوکاسیون** t(9-22) (**کروموزوم فیلادلفیا**) است. این جابجایی کروموزومی سبب اتصال دو ژن BCR-abl کنار هم می‌شود و در اثر الحاق دو ژن abl و BCR تیروزین کیناز فعال می‌شود و سه تغییر عملکردی مهم ایجاد می‌کند (در رده میلوئید (اریترو– مگا– منوسیت) و کمتر لنفوسیت B و بندرت T رخ می‌دهد.)

در ۹۰٪ بیماران CML t(9-22) یافت می‌شود و در ۱۰٪ باقیمانده فقط ترانسلوکاسیون ژنی t(BCR-ABL) یافت می‌شود:

۱– مهار آپوپتوز سلولی بوسیله‌ی abl

۲– کاهش اتصال پروتئین abl به DNA ← افزایش تکثیر

۳– اتصال abl به اکتین اسکلت سلولی و تغییر در دیواره سلول

۴– پروتئین جدید 210KDa تولید می‌کند.

تغییرات فوق سبب تغییر در پیش‌سازهای رده میلوئید و تکثیر آنها می‌شود.

اتیولوژی

ریسک فاکتورهای ایجاد CML عبارتند از:

۱– **رادیاسیون با دوز بالا** (حتی exposure در حد حادثه‌ی چرنوبیل باعث افزایش CML نشده است)

۲– **سیگار** (در دوران قبل از imatinib، مصرف سیگار باعث پیشرفت به سمت کریز بلاستیک می‌شد)

نکته: هیچ ارتباط قطعی بین مصرف داروهای سیتوتوکسیک و علل ویرال با CML وجود ندارد.

این بیماری فامیلیال نیست و در دوقلوهای تک تخمی شیوع آن زیادتر نمی شود.

پیشرفت بیماری

فاکتورهای پیشرفت به مرحله‌ی حاد عبارتند از:

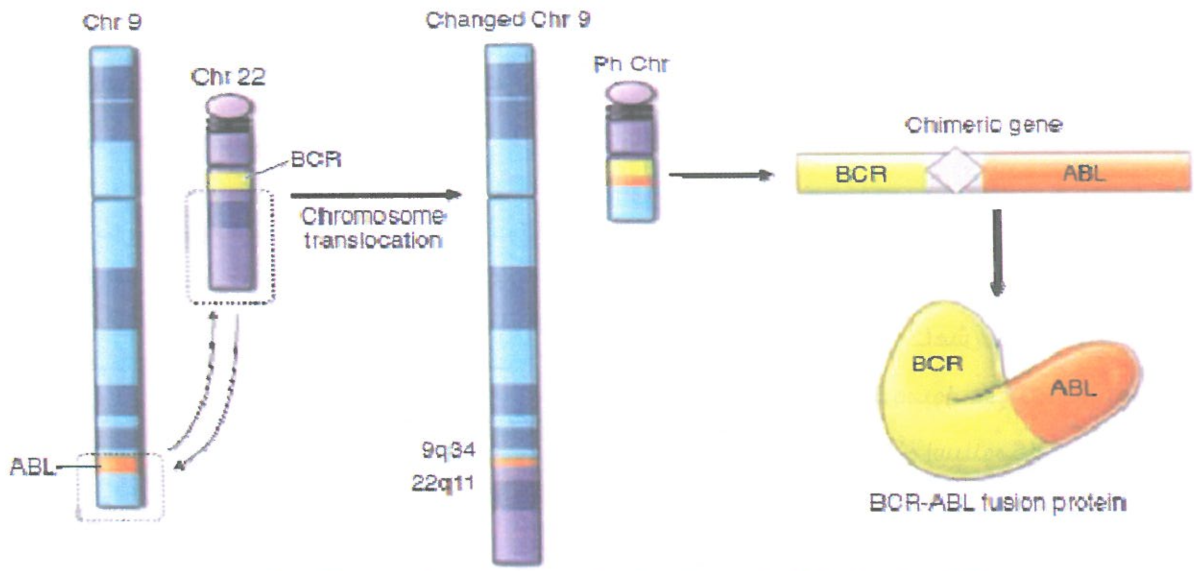
عدم ثبات کروموزومی: برای پیشرفت CML و تبدیل آن به AML باید تغییرات جدید کروموزومی و ژنی در دودمان بدخیم بوجود آید به عنوان نمونه:

۱. ایجاد t(9-22) اضافی

۲. ایجاد تریزومی 8

۳. فقدان 17 P یا P53

(این عدم ثبات کروموزومی، از مشخصات اصلی CML است)



Specific translocation seen in chronic myeloid leukemia (CML).

تظاهرات بالینی

CML دارای سه مرحله است:
۱- Chronic
۲- Accelerated
۳- Blastic

۱) مرحله مزمن :

۹۰٪ بیماران در این مرحله تشخیص داده می شوند.

علایم بالینی: شروع علایم در این مرحله عموما **تدریجی** است و برخی از بیماران بدون علامت ، در طی تست‌های غربالگری تشخیص داده می‌شوند. سایر بیماران با علایم زیر تظاهر می‌یابند: **خستگی، بی‌حالی، کاهش وزن و اسپلنومگالی** (یا علایم مربوط به بزرگی طحال مثل سیری زودرس، درد و توده LUQ)

تظاهرات مربوط به اختلالات گرانولوسیتی و پلاکتی نظیر **عفونت، خونریزی یا ترومبوز ناشایعترند.** بعضی از بیماران با تظاهرات لکوستاتیک مربوط به لکوسیتوز شدید یا ترومبوز مراجعه می‌کنند مانند MI ،Stroke، ترومبوز وریدی، پریاپیسم، اختلال بینایی و نارسایی ریوی.

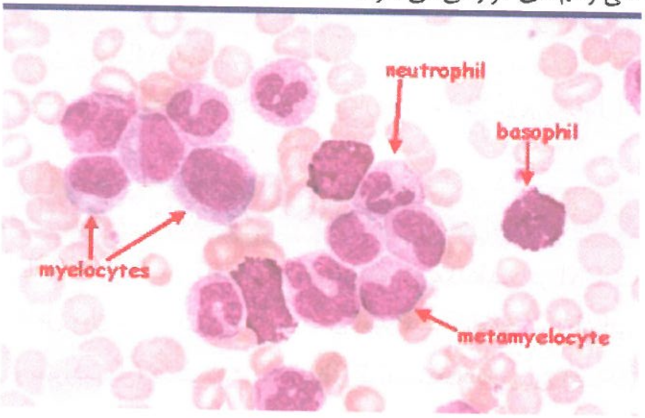
نکته: عوارض خونریزی مثل GIB یا خونریزی شکمی در فاز تسریع شده و بلاستیک شایعتر هستند.

نکته: در اکثر بیماران در هنگام تشخیص، اسپلنومگالی خفیف تا متوسط و گاها بزرگی خفیف کبد لمس می‌شود.

یافته‌های لام خون محیطی در مرحله‌ی مزمن CML عبارتند از:

- افزایش تعداد WBC از تمام رده‌ها و اشکال بالغ و نابالغ گرانولوسیت‌ها بین ۵۰/۰۰۰–۱۰/۰۰۰ است
- معمولا تعداد **بلاست در گردش زیر ۵٪ وتعداد بلاست + به همراه پرومیلوسیت زیر ۱۰٪** است
- اکثر سلول‌ها از نوع میلوسیت، متامیلوسیت و باندسل هستند
- تقریبا در تمام موارد، تعداد پلاکت‌ها بالا بوده و آنمی نرموکروم نرموسیتیک خفیف دیده می‌شود. اگر PLT پایین باشد پیش آگهی بد است.
- سطح آلکالن فسفاتاز لکوسیتی در سلول‌های بدخیم پائین است.
- **سطح Vit B12، اسیدفولیک و LDH و لیزوزیم در سرم بالاست.**

شایعترین نشانه اسپلنومگالی ، بزرگی طحال و غدد لنفاوی فقط در ۱۰–۵٪ موارد دیده می شود. در اثر بالا بودن بازوفیل مقدار هیستامین سرم افزایش می یابد و باعث خارش، اسهال، گرگرفتگی و حتی زخم‌های گوارشی می شود.



نکته: عملکرد فاگوسیتی در مرحله‌ی مزمن معمولا طبیعی است. در مراحل انتهایی، تعداد بازوفیل‌های خون افزایش می‌یابد و بدلیل آزاد سازی هیستامین از آنها، خارش، اسهال و فلاشینگ ایجاد می‌شود.

یافته‌های BM عبارتند از:

- **پرسلولی مغز استخوان** با افزایش نسبت میلوئید به اریتروئید دیده می‌شود. $\frac{M}{E}=\frac{15-20}{1}$
- تعداد **بلاست مغز استخوان معمولا طبیعی یا کمی بالا** است
- افزایش تعداد بازوفیل، EOS و منوسیت در BM یا خون ممکن است دیده شود
- فیبروز قابل توجه BM با رنگ آمیزی رتیکولین در نیمی از بیماران وجود دارد ولی فیبروز کلاژنی شایع نیست که با درمان TKI برطرف می‌شود.

۲)مرحله تسریع یافته یا (Accelerated):

علایم بالینی: مرحله‌ی accelerated با تشدید علایم همراه است شامل ؛ تب غیرقابل توجیه، **کاهش شدید وزن، درد استخوانی و مفاصل ، خونریزی، ترومبوز، عفونت، نیاز به دوزهای بالای دارو برای کنترل علایم و اسپلنومگالی مقاوم به درمان.**

نکته: بزرگی غدد لنفاوی شایع نیست مگر در مراحل انتهایی بیماری و در صورت رویت آنها، **پیش آگهی ضعیف** می‌باشد.

یافته‌های خونی در مرحله تسریع یافته:

- آنمی شدید و غیرمتناسب با خونریزی یا کموتراپی
- تغییر سیتوژنیک
- وجود بلاست در خون یا BM به میزان بالاتر یا مساوی ۱۵٪
- تعداد بازوفیل خون یا BM بالاتر یا مساوی ۲۰٪
- تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر

۳) مرحله بلاستیک (AML):

از نظر علایم بالینی مرحله‌ی بلاستیک مشابه مرحله تسریع یافته است.
از نظر یافته‌های خونی، کریز بلاست به صورت لوسمی حاد همراه با بلاست ≥20% در خون یا BM و یا وجود بلاست خارج مغز استخوان تعریف می‌شود. گاهی نوتروفیل‌های هیپوسگمانته (اختلال Pelger-Hute) هم دیده می‌شود.

در ۷۵٪ AML و در ۲۵٪ موارد ALL دیده می شود.

تشخیص CML بر اساس یافته‌های کروموزومی

برای تشخیص CML باید شواهد جابجایی کروموزومی با آزمایشات سیتوژنیک، تست FISH یا آنالیز مولکولی تعیین شود. مشخصه‌ی سیتوژنیک CML، t(9-22) یا کروموزوم فیلادلفیا است که در ۹۵-۹۰٪ بیماران دیده می‌شود. در 1 تا 5٪ بیماران، ترانس لوکاسیون (۲۲-۹) را ندارند که به آن ترانس لوکاسیون ساب کروموزومال می‌گویند یعنی بیماران تغییرات ژنی BCR، abl را دارند ولی ترانس لوکاسیون (۲۲-۹) را ندارند.

عوامل موثر در پیش آگهی CML

مهمترین فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی و پاسخ به درمان با imatinib که در سیستم‌های مرحله‌بندی مختلف بکار می‌روند عبارتند از: درصد بلاست‌های در گردش (مهمترین عامل پیش‌آگهی)، اندازه‌ی طحال، مقدار پلاکت، سن بیمار، درصد ائوزینوفیل و بازوفیل و تغییرات سیتوژنیک دودمانی بجز t(9-22).

درمان CML

در حال حاضر هدف از درمان CML دستیابی به یک خونسازی طولانی، مداوم و غیرنئوپلاستیک است که مستلزم ریشه‌کنی کلونی‌های دارای BCR/abl است. به عبارت دیگر هدف درمان، ایجاد رمیشن کامل مولکولی (منفی کردن ژن‌های BCR-abl) و علاج بیمار است.

با درمان جدید عمر ۱۰ ساله‌ی بیماران تا ۹۵٪ رسیده است.

امروزه خط اول درمان، استفاده از ایماتینیب است و پیوند آلوژنیک برای موارد مقاوم به ایماتینیب در نظر گرفته می‌شود.

بطور کلی اهداف درمانی در CML به صورت زیر تعریف می‌شود:

۱- بهبود کامل خونی (Complete hematologic remission): بطور خلاصه یعنی CBC نرمال؛ تعداد WBC کمتر از ۱۰۰۰۰ با مورفولوژی طبیعی، Hb و پلاکت نرمال و فقدان اسپلنومگالی.

۲- بهبود حداقل سیتوژنیک (Minimal cytogenic Remission): یعنی کروموزوم فیلادلفیا، ۹۵-۶۶٪ مغز استخوان را اشغال کرده باشد.

۳- بهبود اندک سیتوژنیک (Minor cytogenic R): یعنی در ۸۵-۳۸٪ مغز استخوان، کروموزوم فیلادلفیا وجود دارد

۴- بهبود نسبی سیتوژنیک (Partial cytogenic R): یعنی در ۳۵-۱٪ مغز استخوان، کروموزوم فیلادلفیا وجود دارد

۵- بهبود کامل سیتوژنیک (Complete Cytogenic R): یعنی هیچ کروموزوم فیلادلفیا در BM دیده نشود.

۶- بهبود مولکولی عمده (Major Molecular Remission): یعنی کاهش ≥3 لگاریتم در میزان نسخه‌های BCR-abl پس از ۱۸ ماه در مقایسه بامیزان پیش از درمان

۱) ایماتینیب مسیلات (Gleevac):

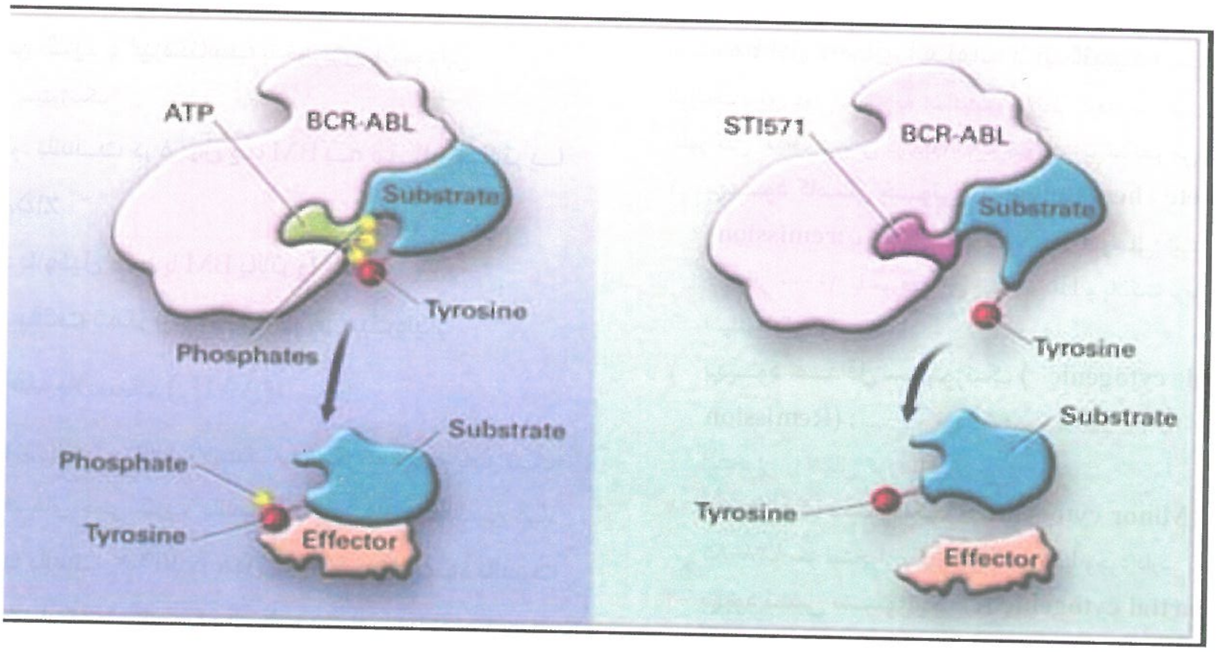
Survival Rate ده ساله ۸۵٪ است.

مکانیسم اثر: این دارو از اتصال ATP به محل پروتئین abl جلوگیری می‌کند و اثر تیروزین کینازی abl را مهار می‌کند و سبب القای آپوپتوز در سلول‌های دارای BCR/abl می‌شود.

تأثیرات:

✓ در CML تازه تشخیص داده شده، ایماتینیب با دوز 400mg در روز از IFN-α و سیتارابین موثرتر است.
اگر این دارو به مدت ۱۸ ماه استفاده شود تا ۹۵٪ باعث القای Complete hematologic (CHR) Remission می‌شود (یعنی تعداد شمارش سلول‌های خونی نرمال می‌شود) و باعث پاسخ سیتوژنتیک (یعنی منفی شدن کروموزوم فیلادلفیا) تا ۷۶٪ می‌شود

✓ اگر بهبودی مولکولی عمده با ایماتینیت حاصل شود، در تمام بیماران تا ۵ سال بعد پیشرفت بیماری نخواهیم داشت و اگر بهبودی مولکولی کامل در سال اول درمان حاصل شود، تبدیل شدن به مرحله‌ی تسریع شده یا بلاستیک با احتمال در سال به کمتر از ۵٪ رسیده است.



Failure در درمان: اگر بیمار مبتلا به CML ، ۶ ماه پس از شروع درمان (یا ۳ ماه بر اساس سیستم درمانی اروپا) با Imatinib هیچگونه تغییر سیتوژنتیکی از نظر مقدار پیدا نکند (حتی به صورت minimal) مقاوم تلقی می‌شود و باید دارو عوض شود.

نکته: درمان با Imatinib احتمال تبدیل شدن به مرحله accelerated یا بلاستیک را **کمتر** می‌کند.

عوارض Imatinib: احتباس مایع و در نتیجه ایجاد ادم، تهوع، اسهال، کرامپ عضلانی، راش جلدی و با شیوع کمتر سرکوب مغز استخوان (شایعترین عارضه‌ی جانبی خونی، سرکوب BM است که نیازمند قطع ایماتینیب یا تجویز فاکتورهای رشد خون می‌باشد).

دوزاژ: حداقل دوز Imatinib، 400mg در روز است. در صورت عدم پاسخ به Imatinib می‌توان دوز آنرا تا 800mg بالا برود و اگر باز هم جواب نداد می‌توان از سایر مهار کننده‌های تیروزین کینازی مثل Nilotinib (۳۰ برابر قویتراست وQT طولانی می‌دهد) و Dasatinib (۳۰۰ برابر قویتر است) و Potatinib و Bosotinib استفاده کرد.

نکته: در حال حاضر درمان انتخابی CML برای تمام بیماران حتی بیماران جوانی که دهنده خواهر یا برادر Full Match دارند، Imatinib است و اگر پس از ۶ ماه از حداکثر دوز آن بیمار سرکوب نشد می‌توان از Dasatinib و یا پیوند استفاده کرد.

نکته: استفاده قبلی از Imatinib روی نتایج پیوند اثری ندارد.

۲) پیوند آلوژنیک مغز استخوان:

HSCT آلوژنیک، کارایی بالایی در حذف کلونی‌های حاوی BCR-abl دارد ولی عیب عمده‌ی آن، **آمار بالای مرگ و میر کوتاه مدت به دلیل روش پیوند** است بنابراین با پیدایش داروی ایماتینیب در شرایط خاصی مثل مقاومت به ایماتینیب بکار می‌رود

فاکتورهای دخیل در پاسخ به پیوند عبارتند از:

۱. سن و مرحله بیماری
۲. نوع دهنده‌ی پیوند (مثلا سین ژنیک یا آلوژنیک، خویشاوند یا غیرخویشاوند)
۳. رژیم آماده سازی قبل از پیوند (ablation کامل مغز استخوان یا با شدت کمتر)
۴. GVHD
۵. درمان عود پس از پیوند

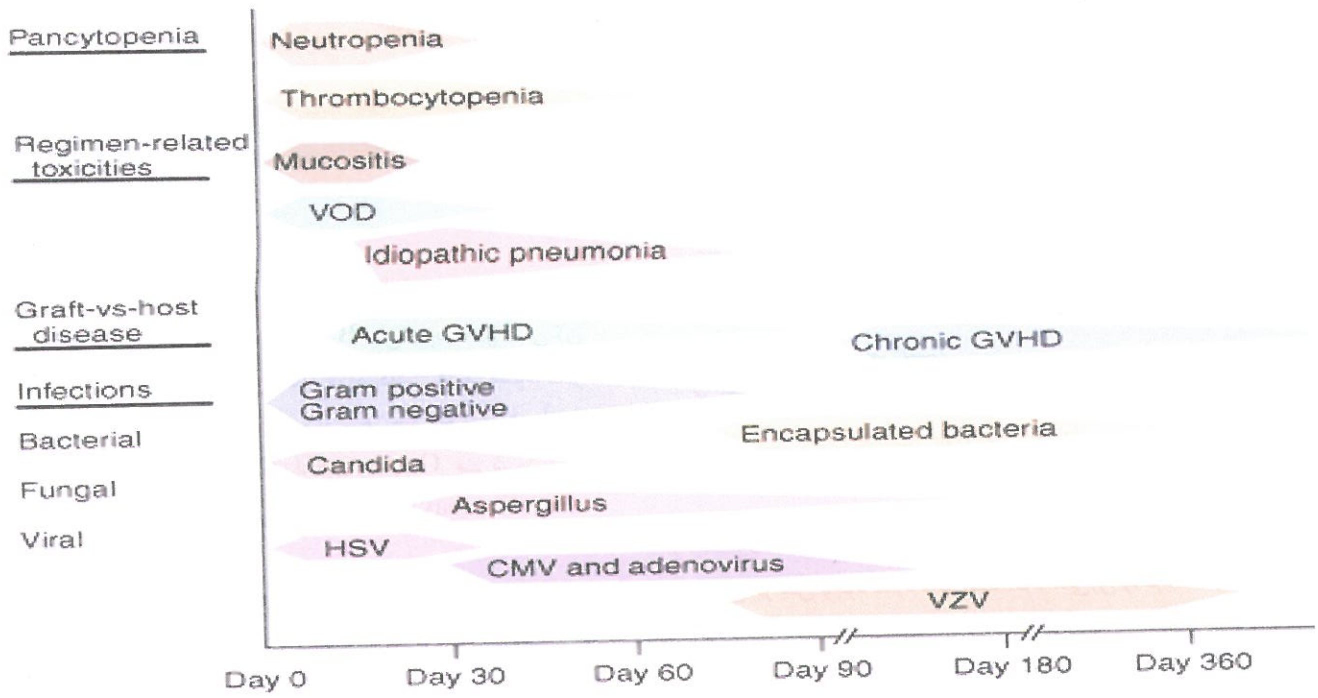
سئوال: اگر پس از پیوند آلوژنیک بیماری عود کرد چه اقداماتی می‌توان انجام داد؟

جواب: عود بیماری پس از پیوند را می‌توان سریعا با پیدا شدن مجدد BCR-AbL با روش PCR تشخیص داد و با روش‌های زیر تا حدی بیماری عود کرده را کنترل کرد:

۱– تزریق لنفوسیت‌های T از دهنده پیوند که به آن Donor Lymphocyte infusion (DLI) می‌گویند که با این کار سعی در ایجاد یک واکنش GVHD کنترل شده داریم

۲– تجویز داروی Imatinib

۳– مجموع DLI+Imatinib



شایع ترین عوارض سندرمی به دنبال پیوند مغز استخوان

۳) اینترفرون آلفا (INF-α):

در مواردی که امکان پیوند وجود ندارد، به درمان‌های رایج گفته شده پاسخ نداده و دهنده مناسب هم ندارد، درمان انتخابی اینترفرون است.

نکته: یک مطالعه‌ی اخیر نشان داده که IFN-α احتمالا بوسیله‌ی ریشه کن کردن سلول‌های آغازگر لوسمی، اثر محافظتی در برابر عود دارد. این دارو فاقد پاسخ مولکولی می‌باشد.

۴) شیمی درمانی با هیدروکسی اوره یا بوسولفان:

فقط برای کم کردن سریع تعداد بالای لکوسیت‌ها و جلوگیری از لکواستاز و کوچک کردن اندازه طحال بکار می‌رود و اثری روی پسرفت سیتوژنتیکی ندارد.

◆ Leukaphresis (لوکافرز):

به معنای جدا کردن WBCها از خون است و در **مواردی که تعداد سلول‌های CML در فاز مزمن بسیار بالاست و احتمال لکواستاز وجود دارد، استفاده می‌شود.**

نکته مهم: در زنان باردار دچار CML که تجویز داروهای تراتوژن خطرناک است لوکافرز بهترین اقدام است و پس از آن از هیدروکسی اوره در ۳ ماهه‌ی سوم استفاده می شود چون استفاده از INF-α می تواند باعث سقط خودبخودی و یا عدم تشکیل عضو گردد.

◆ اندیکاسیون‌های اسپلنکتومی در CML:

شامل موارد زیر است:

۱) بزرگی دردناک طحال‌های Huge که به کموتراپی پاسخ نداده‌اند.

۲) درمان ترومبوسیتوپنی و آنمی شدید ناشی از هیپراسپلنیسم

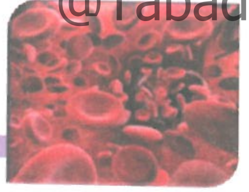
نکته: در بیمارانی که با دارو و یا پیوند به پاسخ کامل سیتوژنتیکی رسیده‌اند **باید** هر ۶ ماه مطاله سیتوژنتیک شده و **سالیانه نمونه مغز استخوان** برای کشف پیدایش کلون‌های جدید BCR/abL و احتمال ایجاد MDS یا AML گرفته شود (روش مورد استفاده برای این کار RT-PCR نام دارد).

◆ درمان کریز بلاستیک:

اگر بیمار وارد مرحله بلاستیک CML شود، **باید کموتراپی چند داروئی به همراه تجویز Imatinib Dasatinib یا nilotinib انجام شود** و پس از سرکوب شدن می‌تواند، پیوند آلوژنیک انجام شود.

نکته: به عنوان یک قانون کلی، بیماران باید تا آخر عمر از دارو استفاده کنند و فقط یک استثناء وجود دارد که اگر به مدت ۳-۲ سال میزان Bcr-abl غیرقابل شناسایی باشد می توان دارو را قطع کرد که این حالت فقط در ۲۰-۱۰٪ موارد رخ می دهد.

فصل ۱۳ ترانسفوزیون



انواع سیستم های آنتی ژنی

۱- سیستم ABO :

از سه آنتی ژن تشکیل شده است:

یک آنتی ژن پایه به نام پروتئین H دارد،که اگر آنتی ژنی که به آن اضافه می‌شود، گالاکتوز باشد، گروه خونی B می‌شود. اگر آنتی ژن اضافه شده N-استیل گالاکتوز آمین باشد، گروه خونی A می‌شود. اگر هر دو را داشته باشد گروه خونی AB و اگر هیچ‌کدام نداشته باشد (بیمار فقط آنتی ژن H را داشته باشد)، گروه خونی O می‌شود. اگر فرد H را هم نداشته باشد، گروه خونی به نام بمبئی (Bombay) ایجاد می‌کند.

توجه: پس از تولد به تدریج در بدن علیه آنتی‌ژن ABHای که خود فرد فاقد آن هستند، آنتی‌بادی ایجاد می‌شود که به آنها ایزوآنتی‌بادی (ایزوآگلوتینین) می‌گویند:

گروه خونی	ایزوآگلوتینین
A	آنتیB
B	آنتی A
O	آنتیAآنتیB
AB	-
Bombay	آنتی A ,B ,H

ایزوآنتی‌بادی‌ها در اثر عفونتهای ویروسی دوران کودکی، شیر مادر، غذا، آلودگی هوا و آنتی ژنهای محیط ایجاد می‌شوند و در بدو تولد وجود ندارند.

جنس این آنتی‌بادی‌ها، IgM است.

گروه خونی O دهنده عمومی و گروه خونی AB گیرنده عمومی است. وقتی خون ناسازگار به فردی تزریق می‌شود، در بدن این فرد آنتی‌بادی‌هایی از جنس IgG برعلیه گروه خونی فرد دهنده ایجاد می‌شود، به این آنتی‌بادی‌ها، **آلو آنتی‌بادی** می‌گویند.

ایزوآنتی‌بادی‌ها از جفت عبور نمی‌کنند، ولی **آلوآنتی‌بادی‌ها** از جفت عبور می‌کنند.

۲- سیستم Rh:

بعد از ABO بیشترین واکنش آنتی ژنی را دارد.

سیستم Rh، ۵ آنتی ژن دارد: D، c، C، e، E. سه ژن Rh یعنی D، E/e و C/c در کنار هم روی کروموزوم ۱ قرار گرفته‌اند و بصورت هاپلوتیپ به ارث می‌رسند (مثلا CDE یا Cde). ولی بیشتر وجود آنتی‌ژن D را بررسی می‌کنیم:

- ✓ اگر آنتی ژنD داشت: Rh+ (۸۵٪ افراد)
- ✓ اگر آنتی ژنD نداشت: Rh- (۱۵٪ افراد)

توجه: آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن Rh از جنس IgG است و به حالت طبیعی در بدن وجود ندارد مگر اینکه فرد آنتی‌ژن را دریافت کند. اگر فردی دارای خون Rh منفی باشد و تا بحال خون نگرفته باشد می‌توان در موارد اورژانس به این افراد گروه خون دارای Rh^+ تزریق و تا ۴۸ ساعت بعد از آن نیز، آمپول روگام را داد .

زیرا در فرد Rh^- تا زمانی که بخواهد آنتی‌بادی بر علیه Rh^+ تولید شود، چندین روز طول می‌کشد بنابراین حق تزریق خون نامتجانس مجدد از نظر Rh را برای بار دوم در چند روز بعد نداریم چون در طی این مدت آنتی‌بادی ضد Rh، در فرد با گروه خون Rh^- تولید شده است.

۳- آنتی ژن LEWIS:

از کبد ترشح و در گردش خون به RBC متصل می‌شود. آنتی بادی علیه آن، IgM است و از جفت عبور نمی‌کند. شایع‌ترین علت ایجاد ناسازگاری در Cross Match قبل از تزریق خون می‌باشند. در تشخیص بیماری‌ها کاربرد زیادی ندارد، ولی گاهی این آنتی‌ژن روی بعضی تومورها سوار می‌شود و به عنوان Target برای درمان بعضی از کانسرها استفاده می‌شود.

۴- آنتی ژن I:

دو آنتی ژن i و I وجود دارد. اغلب مشکل خاصی ایجاد نمی‌کنند و در ایجاد cold agglutinin در **عفونتهای مایکو پلاسما و EBV نقش دارند و باعث همولیز در هوای سرد می‌شوند (برعلیه این میکروارگانیسم‌ها می‌تواند IgM بسازد)**

۵- آنتی ژن P:

تنها اهمیت آن در سه مورد است:

a. می‌تواند به عنوان گیرنده‌ای برای E.coli باشد **و باعث چسبیدن آن به سیستم اوروتلیال شود.**

b. در بعضی افراد مبتلا به عفونت ویروسی و سیفلیس آنتی‌بادی از جنس IgG بر علیه پروتئین P ایجاد می‌شود، که به این IgG که طی دو مرحله سرد و گرم باعث همولیز می‌شود، آنتی‌بادی دونات–لندشتاینر می‌گویند و معمولا در PCH (Paroxysmal cold hemoglobinuria) دیده می‌شود.

c. آنتی ژن P گیرنده سلولی پاروویروس B19 هم هست.

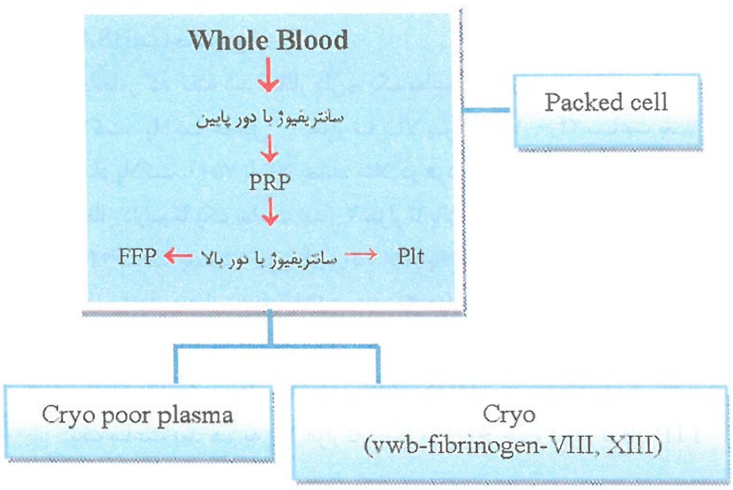
۶– سیستم kell:

خاصیت آنتی ژنی زیادی دارد. بعد از AB و Rh، **سومین** خاصیت آنتی‌ژنی را دارد. از طریق کروموزوم X منتقل می‌شود. از مصالح غشاء RBC است. اگراین آنتی ژن در سطح RBC نباشد، می‌تواند باعث ایجاد آکانتوسیت (Spur Cell) شود. می‌تواند باعث **دیستروفی عضلانی مخصوصا در عضلات قلب شود** و قیافه خاصی از نظر اندام ایجاد می‌کند که در کل به این علائم **فنوتیپ مک لود** (بدن چاق، قد کوتاه، اندام‌های نحیف) می‌گویند. در صورت حذف یا جهش در ژن Kell، **بیماری گرانولوماتوز مزمن** (CGD) ایجاد می‌شود. این آنتی‌ژن اغلب باعث همولیز مزمن بعد از انتقال خون می‌شود. آنتی‌ژن kell شایعترین آنتی‌ژنی است که موجب واکنش تأخیری در انتقال خون می‌شود.

۷– آنتی ژن Duffy:

کاربردی ندارد ولی کسانی که این آنتی ژن را ندارند نسبت به پلاسمودیوم ویوواکس (Vivax) مقاوم هستند **(گیرنده پلاسمودیوم ویواکس است).**

فرآورده‌های خونی



وقتی یک واحد خون کامل (450ml) از یک فرد می‌گیرند (Whole Blood)، پس از بررسی خون از نظر تعدادی از عفونت‌ها خون فرد را با دور پائین سانتریفیوژ می‌کنند و به دو قسمت تقسیم می‌شود:

- Packed Cell: شامل RBC است.
- پلاسما و پلاکت (Platelet Rich Plasma)

این بخش را با دور بالا سانتریفیوژ می‌کنند و پلاکت از آن جدا می‌شود و آنچه باقی ماند FFP(fresh frozen plasma) است.

FFP حاوی تمام پروتئین‌هایی است که در پلاسمای یک انسان وجود دارند (IgG، فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی، انواع پروتئینهای محلول و چربیها و...). **کرایو (cryoprecipitate)** از ذوب کردن تدریجی FFP به منظور رسوب دادن پروتئین‌های پلاسمایی ایجاد می‌شود و پروتئین‌های پلاسمایی فوق به وسیله سانتریفیوژ جدا می‌گردند.

پلاکت و محصولات پائین‌تر جدا شده افراد را بر اساس گروه خون نگهداری می‌کنند و به این پلاکتها **Random Donor میگویند.** استفاده از random platelet در کسانی که نیاز به تزریق مکرر پلاکت دارند، باعث آلوایمونیزاسیون و مقاومت به تزریق پلاکت در آینده می‌شود.

کرایو حاوی فیبرینوژن، فاکتور۸ و فاکتور فون‌ویلبراند و فاکتور ۱۳ است.

***سؤال:* فردی هموفیلی A دارد و فاکتور ۸ نداریم، چه چیز بدهیم؟FFP می‌دهیم.**

اگر همین فرد CHF و HTN داشت، کرایو می‌دهیم، چون حجم کم دارد (۱۰–۱۵cc).

برای تزریق فراورده‌های خونی باید Cross Match انجام دهیم .

توجه: Cryo poor plasma حاوی تمام ترکیبات FFP به جز فاکتور ۸، VWB ، فاکتور ۱۳ و فیبرینوژن می‌باشد.

۱) Whole Blood:

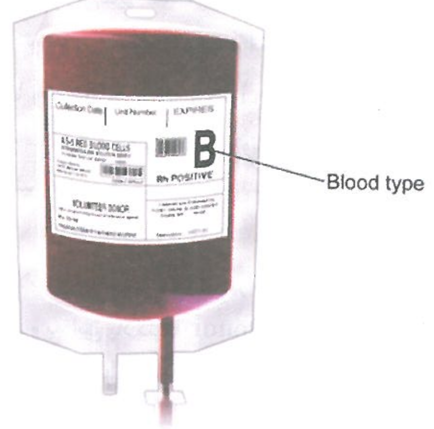
هیچ کاربردی ندارد فقط هنگام **کاهش حجم** (خونریزی حاد و مداوم معادل ۲۵٪ یا بیشتر) استفاده می‌شود. در دمای یخچال (۴درجه) نگه می‌دارند.

معایب: در این دما فعالیت پلاکتها، فاکتورهای ضد انعقادی و مقدار 2 ,3DPG کم می‌شوند. پس در خونی که مانده باشد، ظرفیت انتقال اکسیژن کاهش می‌یابد.

۲) Packed Cell:

برای اضافه حجم کاربرد ندارد. در کسانی می‌دهیم که آنمیک هستند. حجم آن ۲۰۰cc– ۱۸۰ است.
هر یک واحد Packed Cell، ۱ گرم Hb و ۳٪ Hct را بالا می‌برد و حاوی RBC، مقدار کمی پلاسما و میزان متغیری لکوسیت است.

در بیمارانی که کمتر از 8mg/dl هموگلوبین دارند، نیاز به دریافت PRBC دارند.



Labeled Blood Bag

معایب:

۱) از عوارض تزریق Packed Cell، **تزریق همزمان لکوسیت و بروز تب و آلوایمونیزاسیون است.** بعضی از ویروس‌ها در لوکوسیت زنده می‌مانند (مثل CMV) در نتیجه برای پیشگیری از انتقال باید RBC فیلتر شده به مریض بدهیم (فیلترها WBC را جدا می‌کنند). فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی بهتر از فیلتراسیون بر بالین بیمار است، زیرا با این روش مقدار کمتری سیتوکاین تولید می‌شود.

۲) **پلاسمای باقی‌مانده** هم می‌تواند سبب واکنش‌های آلرژیک شود، که با **شستشوی اجزای سلول خون** می‌توان آنرا جدا نمود.

۳) پلاکت:

همانطور که گفتیم پلاکت از طریق Random و Single Donor بدست می‌آید. پلاکت‌ها در Single Donor از یک فرد گرفته می‌شود ولی در Random donor می‌تواند از چندین فرد گرفته شود.
یک دریافت پلاکت این است که یک نفر را زیر دستگاه می‌خوابانند و پلاکت به مقدار قابل توجه می‌گیرند که به این حالت Single Donor می‌گویند. که نسبت به Random Donor دو مزیت دارد:
a) مقدار پلاکت چندین برابر است.
b) خاصیت آنتی‌ژنیسیته کمتر دارد.

بهترین روش برای پیشگیری از آلوایمونیزاسیون این است که به بیمار **Single Donor** بدهیم.

اگر فرد آنتی بادی علیه پلاکت در Single Donor پیدا کرد، باید **با HLA فرد گیرنده match شود** (HLA-matched Platelet).

توجه: در فردی که پیوند شده و در AML و ALL و کلا افرادی که نیاز به تزریق پلاکت زیاد دارند، بهتر است Single Donor استفاده شود.

توجه: ولی در تروما و ITP که پلاکت موقتی می‌خواهیم Random Donor می‌دهیم. (به صورت موقت)

نکته: پلاکت فاقد گیرنده‌ی Rh می‌باشد و در تزریق پلاکت نیاز به همسان بودن Rh نمی‌باشد و فقط فرد باید از نظر ABO چک شود.

آستانه تزریق پلاکت جهت جلوگیری از خونریزی 10000/µL است. در بیماران بدون تب و عفونت تعداد 5000/µL جهت جلوگیری از خونریزی کفایت می‌کند. در بیمارانی که اقدامات تهاجمی روی آنها انجام می‌شود، تعداد 50000/µL کفایت می‌کند.

هر یک واحد پلاکت بین ۱۰-۵ هزار تعداد پلاکت‌ها را افزایش میدهد (۱۰/۰۰۰ تا بعد از یک ساعت و ۷۵۰۰ تا بعد از ۲۴-۱۸ ساعت).
اگر این مقدار افزایش پیدا نکند، دو علت دارد:
a) **مصرف پلاکت:** DIC ،TTP و بزرگی طحال
b) **تخریب پلاکت:** ITP (آلوایمونیزاسیون)

برای افتراق این دو از روشی استفاده می‌شود بنام CCI :
(Corrected count increment)

$$CCI = \frac{\text{Plt قبل از تزریق} - \text{Plt بعد از تزریق}}{10^{11} \times \text{تعداد واحد تزریق شده}} \times BSA$$

(BSA:مساحت بدن)

همانطور که گفته شد انتظار داریم یک ساعت بعد از تزریق هر واحد پلاکت، پلاکت حداقل ۱۰ هزار تا بالا برود و ۱۸ – ۲۴ ساعت بعد تعداد پلاکت ۷۵۰۰ تا بالا بماند. مثلا در فردی دو واحد پلاکت زدیم انتظار داریم تا یک ساعت بعد ۲۰ هزار تا بالا رود (۱۰۰۰۰ × ۲ واحد) و ۲۴ ساعت بعد، ۱۵ هزار تا (۷۵۰۰×۲) بالا باقی مانده باشد. هرگاه در یک ساعت بعد از تزریق پلاکت، به ۲۰ هزار برسد، ولی ۲۴ ساعت بعد کمتر از ۱۵۰۰۰ باشد، چه اتفاقی افتاده است؟
یعنی مصرف شده مثل TTP، DIC، HUS و دریچه فلزی. ولی اگر یک ساعت بعد هم به ۲۰ هزار تا نرسد یعنی تخریب شده مثلا ITP دارد (آلوایمونیزاسیون).

پس: اگر میزان پلاکت در ۱ ساعت اول به اندازه‌ی مورد انتظار افزایش نیابد، یعنی آنتی‌بادی علیه آن ساخته شده است. (ITP و پدیده آلوایمیونیزاسیون صورت گرفته است).

پس: اگر میزان پلاکت در ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از تزریق به حد مورد انتظار نرسد، یعنی مصرف شده است مثل:

۱. TTP
۲. DIC
۳. HUS
۴. **دریچه فلزی**
۵. **هایپراسپلنیسم**
۶. **عفونت**

۴) FFP :

این فراورده حاوی فاکتورهای انعقادی پایدار و پروتئین‌های پلاسما **(فیبرینوژن، آنتی‌ترومبین، آلبومین، پروتئین S، C)** است.

کاربردهای FFP عبارتند از:

۱– تصحیح کواگولوپاتی‌ها (شامل درمان سریع مصرف بیش از حد وارفارین)

۲– تأمین کمبودهای پروتئینی در پلاسما

۳– درمان TTP

✪ **توجه:** FFP را نباید برای افزایش حجم خون بکار برد، علی‌رغم اینکه بهترین افزایش‌دهنده حجم است.

✪ **توجه:** هر FFP1cc/kg، **حدود 2% سطح فاکتور ۸ را بالا می‌برد (هموفیلی A) و 1% سطح فاکتور ۹ را بالا می‌برد (هموفیلی B).**

فرمول محاسبه میزان مورد نیاز FFPبرای افزایش فاکتورهای انعقادی در هموفیلی:

نوع A: $\%\ \text{میزان فاکتور ۸ مورد نیاز} = \dfrac{\text{وزن} \times CC}{۲}$

نوع B: $\%\ \text{میزان فاکتور ۹ مورد نیاز} = \text{وزن} \times CC$

نیمه عمر فاکتور ۸ حدود ۱۲ ساعت است پس میزان محاسبه شده باید هر ۱۲ ساعت تکرار شود در حالی که نیمه عمر فاکتور ۹ حدود ۲۴ ساعت و یکبار تزریق آن در روز کافی است.

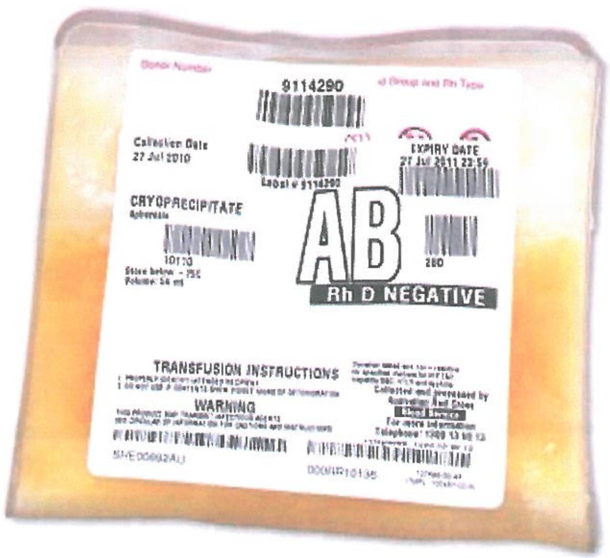
✪ **توجه:** FFP **فاقد سلول** است، پس عفونت‌های داخل سلولی مثل CMV را منتقل نمی‌کند.

نکته: FFP حاوی پلاسمای فرد دهنده است، پس در آن آنتی بادی های گروه خونی ABO یافت می شود. پس برای تزریق آن نیاز به Cross match داریم. یعنی FFP فردی که گروه خونی O دارد را نمی توان به فردی که گروه خونی AB دارد تزریق کرد چون در FFP حاصل از آن، آنتی بادی علیه آنتی ژنهای AوB یافت می شود.

✪ **توجه:** FFP تمام آنتی‌بادی‌ها را دارد، از جمله IgA. پس در بعضی از افراد که بطور مادرزادی IgA ندارند، اگر FFP بدهیم، **دچار واکنش آنافیلاکتیک می‌شوند.** این افراد باید از دهندگان دچار کمبودIgA، FFP دریافت کنند.

۵) Cryopercipitate :

این فراورده منبع **فاکتور I (فیبرینوژن)، فاکتور VIII، فاکتور vwF و مقدار کمی فاکتور ۱۳ است.**



کاربرد:

۱– کرایو برای تأمین فیبرینوژن در بیمارانی که به افزایش حجم حساس هستند، بهترین فراورده است.

۲– در صورتی که کنسانتره فاکتور VIII موجود نباشد، می‌توان از کرایو استفاده کرد (هموفیلی A).

۳– در بیماری vwF نوع II، III هم می‌توان برای تأمین فاکتور از کرایو استفاده کرد.

۴– در DIC هم کاربرد دارد.

۵– هر ۱ واحد کرایو ۸۰ واحد فاکتور ۸ دارد.

توجه: این فرآورده فاکتور ۹ ندارد، پس در هموفیلی B کاربردی ندارد.

نکته: کرایو هم مثل FFP فاقد سلول است، پس CMV را منتقل نمی‌کند.

ویژگی برخی از محصولات خونی

فراورده	حجم(ml)	محتوا	پاسخ ایمنی
PRBC	۱۸۰-۲۰۰	RBC با مقادیر متغیری لکوسیت و اندکی پلاسما	هموگلوبین را ۱۰ g/L و هماتوکریت را ۳٪ افزایش می‌دهد
پلاکت Random donor	۵۰-۷۰	RDunit / $5/5 \times 10^{10}$ پلاکت دارد	شمار پلاکت‌ها را ۵ تا ۱۰ هزار عدد در میکرولیتر افزایش دهد
پلاکت Single donor	۲۰۰-۴۰۰	حداقل 3×10^{11} پلاکت در هر واحد SDAP وجود دارد	CCI حداقل $10 \times 10^9/L$ در یک ساعت و حداقل $7.5\times10^9/L$ طی ۲۴ ساعت پس از تزریق فرآورده
FFP	۲۰۰-۲۵۰	پروتئین‌های پلاسما، شامل فاکتورهای انعقادی، پروتئین S، C، آنتی‌ترومبین	فاکتورهای انعقادی را حدود ۲٪ افزایش می‌دهد
رسوب منجمد (Cryo)	۱۰-۱۵	پروتئین‌های پلاسمایی غیر محلول در سرما، فیبرینوژن، فاکتور VIII، vWF و فاکتور XIII	چسب موضعی فیبرینی، همچنین ۸۰ واحد فاکتور VIII

عوارض تزریق فرآورده‌های خونی

- عوارض مربوط به حجم
- عوارض مربوط به واکنشهای ایمنی

A) واکنشهای ایمنی

۱) AHTR(acute hemolytic transfusion reaction)

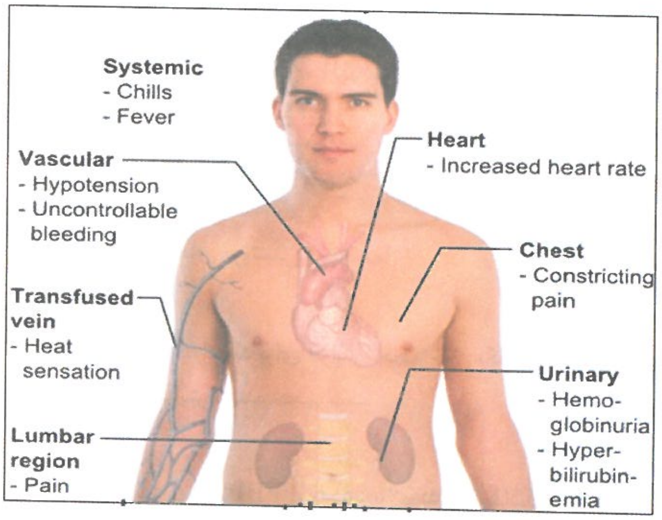
شایعترین علت آن ناسازگاری ABO و بعد ناسازگاری Rh می‌باشد. به مقدار کمتر به دنبال ناسازگاری گروه Kell یا Duffy ایجاد می‌شود. مثلا اگر به فرد با گروه خونیA، خون گروه B تزریق شود، به دلیل وجود Ab در خون گیرنده، RBCهای خون فرد دهنده لیز می‌شوند (همولیز داخل عروقی).

علائم شامل موارد زیر است:

- درد محل تزریق
- هیپوتانسیون
- تاکیکاردی و تاکی‌پنه
- **کمر درد** (به علت اسپاسم عضلات پارا اسپاینال)
- تب و لرز
- Chest pain (در بیماران مسن)
- تغییر رنگ ادرار (هموگلوبینوری)
- هموگلوبینمی

توجه: در بیمار با کاهش سطح هوشیاری در اطاق عمل، کاهش فشار خون و ادرار خونی پیدا می‌کند.

شایعترین علت واکنش همولیتیک حاد به علت اشکالات آزمایشگاهی است که برچسب خون اشتباه شده است.



یافته‌های آزمایشگاهی:

۱) LDH↑

۲) Bil↑ (عمدتا Indirect Bil)

۳) پلاسما کاملا صورتی است (به علت هموگلوبینمی).

درمان:

۱- **قطع** تزریق خون و عدم استفاده مجدد از آن

۲- دادن نمونه خون بیمار و خون تزریق شده به آزمایشگاه، تا دوباره بررسی شوند.

۳- دادن سریع نرمال سالین

۴- قلیایی کردن ادرار (بیکربنات)

۵- دادن مانیتول یا فوروسماید برای جلوگیری از نارسایی کلیه

۲) FNHTR (febrile nonhemolytic transfusion reaction):

شایعترین واکنشی است که بعد از تزریق خون ایجاد می‌شود. بیماران **مدت کوتاهی** بعد از تزریق خون، دچار تب و لرز خفیف می‌شوند. علت آن وجود آنتی بادی در فرد گیرنده علیه لوکوسیتهای فرد دهنده می‌باشد. بیماران فاقد همولیز می‌باشند.

توجه: معمولا در کسانی ایجاد می‌شود که سابقه **تزریق خون مکرر** دارند (تالاسمی، آنمی آپلاستیک، MDS) یا در خانمهایی که سابقه زایمان مکرر داشته‌اند و در هر زایمان آنتی ژن جنین وارد خون مادرشده و خون فرد آنتی بادی زیاد دارد.

ضرورتی برای شناسایی آنتی‌بادی‌های مسئول وجود ندارد.

درمان:

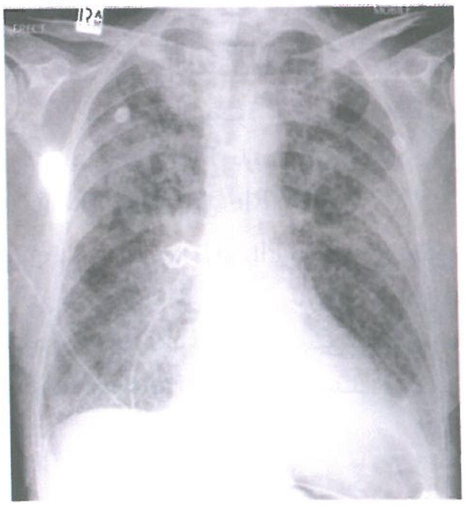
- قطع تزریق خون
- استامینوفن

و در دفعات دیگر جهت پیشگیری، از RBC ای که WBCهای همراه آن توسط فیلتر جدا شده، استفاده می‌کنیم.

۳) ALI (acute lung injury):

درFNHTR در فرد گیرنده، آنتی بادی علیهWBC های دهنده وجود دارد. ALI عکس مورد فوق است یعنی پلاسمای فرد دهنده، آنتی بادیهایی بر علیه WBC فرد گیرنده وجود دارد و باعث میشود این آنتی بادیها WBC فرد گیرنده را اگلوتینه کنند و به جدار عروق بچسبانند و به این ترتیب علائمی شبیه به ARDS ایجاد می‌شود.

(ارتشاح دو طرفه ریه + هیپوکسی) (فرد دهنده خانم مولتی‌پار بوده یا کسی بوده که سابقهٔ تزریقات مکرر خون داشته است) **این حالت معمولا با درمان حمایتی بهبود می‌یابد. (مایع و O2)**



۴) واکنشهای آلرژیک:

واکنشهای خفیفی هستند که بعد از چند ساعت از تزریق خون ایجاد می‌شود معمولا **به صورت قرمز شدن پوست، خارش یا کهیر** است.

بیمار تب و لرز، افت فشار خون و همولیز ندارد. علت آن حساسیت نسبت به پروتئینهای تزریق شده فرد دهنده است.

درمان:

۱- قطع جریان خون به طور موقت
۲- آنتی هیستامین
۳- بعد ادامه تزریق همان خون

بهتر است در دفعات بعد، از خون شسته شده (RBCهای فاقد Proهای حساسیت‌زا) استفاده کنند و قبلش آنتی‌هیستامین دریافت کنند.

۵) آنافیلاکسی:

مثلا درکسانی که فاقد IgA هستند، بدنبال تزریق FFP دیده می‌شود. حتی با ورود **چند قطره از خون** ایجاد می‌شود و این واکنش بسیار شدید است.

علائم:

- سرفه و دشواری در تنفس
- افت فشار خون
- تهوع و استفراغ
- **ویز (برونکواسپاسم)**
- ایست تنفسی
- شوک
- افت هوشیاری

درمان:

۱- قطع تزریق
۲- دادن مایع
۳- آدرنالین زیر جلدی یا حتی دوپامین برای افزایش فشار خون
۴- کورتون (در موارد شدید استفاده می‌شود.)

نکته: در بیمارانی که دچار کمبود شدید IgA هستند، تنها باید از پلاسمای فاقد IgA و نیز اجزاء سلولی شسته شده استفاده کرد.

توجه: در بیمارانی که دچار واکنش آنافیلاکتیک یا واکنش‌های **آلرژیک مکرر** به اجزای خونی می‌شوند، باید از نظر کمبود IgA **مورد بررسی قرار گیرند.**

۶) واکنش تاخیری:

delayed post transfusion (hemolytic) anemia

در کسانی که در گذشته دور تزریقات مکرر خون داشته‌اند یا در خانم‌های مولتی پار دیده می‌شود. در خون این افراد آنتی‌بادی علیه RBC وجود داشته، ولی در گذر زمان سطح آنتی‌بادی پائین آمده است، به همین دلیل در cross match مشخص نمی‌شود. با تزریق خون پس از مدتی سطح آنتی‌بادی افزایش یافته و RBCهای دهنده و خود فرد را لیز می‌کنند.

سوال: خانم ۵۶ ساله با سابقه ۸ بار زایمان که آخرین زایمان در سی سالگی بوده است. در کوله‌سیستکتومی ۲ واحد خون دریافت کرده و ۲ هفته بعد با زردی مراجعه کرده است و آزمایشات Hb=6 ،LDH=150 و هاپتوگلوبین پائین است، مقداری سرگیجه و ضعف و بی حالی دارد. تشخیص چیست؟

الف) مسمومیت باهالوتان (درخواست LFT)

ب) همولیز ناشی از عفونت ویرال(درخواست HAVAb و HBsAg)

ج) وجود آنتی بادی قبلی

د) هیچکدام

جواب:ج صحیح است.

نکته: در این فرد هنگام تزریق خون تست کومبس منفی بوده، ولی دو هفته بعد کومبس مثبت خواهد بود.

درمان: اقدام خاصی لازم ندارد.

۷) GVHD:

لنفوسیتهای فرد دهنده، بر علیه گیرنده وارد واکنش می‌شوند. پس، از شرایط ایجاد (TR-GVHD)، نقص سیستم ایمنی در فرد گیرنده است این واکنش همیشه ایجاد نمی‌شود. در فردی که سیستم ایمنی سالم دارد لنفوسیت‌های فرد گیرنده، لنفوسیت‌های فرد دهنده را از بین می‌برد.

افراد مستعد GVHD بعد از تزریق خون: (مهم)

- جنینهایی که داخل رحم خون دریافت می‌کنند
- بیماران مبتلا به لنفوم
- دریافت کننده پیوند مغز استخوان و یا بیماران نقص ایمنی
- تزریق خون از یکی از بستگان درجه اول

تظاهرات آن عبارتند از:

- تب
- ضایعات جلدی
- اسهال
- بالا رفتن آنزیمهای کبدی
- آپلازی مغز استخوان (در پیوند مغز استخوان این عارضه وجود ندارد).

۳-۲ هفته یا روز بعد از تزریق خون علائم آغاز می‌شوند و می‌توانند در عرض ۴-۳ هفته بعد باعث مرگ بیمار شود.

(TR GVHD) یا ترانسفیوژن (GVHD) معمولا در کسانی ایجاد می‌شود که در آنها Tcell های فرد گیرنده مهار شده باشند (نقص سیستم ایمنی) و یا در افرادی که از نظر قرابت آنتی‌ژنی (HLA) شبیه به هم باشند مثل پدر و پسر.

پیشگیری: باید خون را قبل از تزریق اشعه بدهیم.

سوال: فردی پیوند مغز استخوان انجام داده است برادر وی اصرار دارد خون خودش را به برادرش بدهد جهت پیشگیری کدام اقدام مناسب است؟

الف) دادن خون شسته شده

ب) استفاده از فیلتر

ج) خون اشعه دیده بدهیم

جواب:ج

۸) پورپورای ناشی از تزریق خون (PTP):

ناشی از تزریق پلاکت است

سوال: فردی به دنبال تروما نیاز به تزریق ۵ واحد پلاکت داشته است. سابقه بیماری خاصی ندارد و سابقه تزریق پلاکت دارد. ۱۰-۷ روز بعد بیمار ضایعات پتشی پورپورا در سراسر بدن پیدا می‌کند. درCBC پلاکت بیمار ۵۰۰۰ گزارش شده است. علت بیماری کدام است؟علت: PTP . این حالت نوعی آلوایمونیزاسیون است.

مثال: اگر خانم حامله‌ای -Rh است و بچه‌اش +Rh باشد، در زایمان اول اتفاقی نمی‌افتد، چون باید آنتی‌ژن Rh وارد خون مادر شود و anti-D ساخته شود. به همین دلیل در حاملگی بعدی ایجاد همولیز می‌کند.

توضیح: روی پلاکتها آنتی‌ژنی وجود دارد بنام PltAg، که دو نوع ۱و۲ دارد. اغلب بیماران PltAg1 دارند.(۹۰ ٪ افراد و معادل +Rh) تعداد کمی PltAg2 دارند (معادل -Rh).

اگر فردی PltAg2 باشد و ما PltAg1 بدهیم، در تزریق اول اتفاقی نمی‌افتد و آنتی بادی ساخته می‌شود و در تزریق دوم این آنتی بادی پلاکت خود فرد و پلاکت دهنده را از بین می‌برد. به اینحالت post transfusion purpura می‌گویند. PTP یک واکنش تأخیری است.

سوال: خانمی PltAg2 دارد. این خانم حامله است و جنین او Plt Ag1 دارد. آیا در این حاملگی مشکل برای مادر و جنین ایجاد می‌شود؟ خیر.

حال اگر این خانم دوباره حامله شود و باز هم جنین او Plt Ag1 مثبت باشد، به دلیل انکه در بدن او Ab بر علیه plt Ag1 وجود دارد جنین دچار ترومبوسیتوپنی می‌شود. اگر نوزاد متولد شده دچار علامت شود و شدیداً ترومبوسیتوپنیک باشد، باید به او پلاکت‌های مادری (plt Ag2مثبت) تزریق شود. افتراق این حالت از ITP مادرزادی در نرمال بودن تعداد Plt های مادر است.

درمان:

- پلاسمافرز
- IVIg (خنثی کردن آنتی بادی)
- معمولاً پلاکت تزریق نمی‌شود. مگر تعداد Plt بسیار کم باشد.
- می‌توان از استروئید هم برای درمان استفاده کرد.

B) هیپوترمی

چون خون در ۴ درجه نگهداری می‌شود باید قبل از تزریق گرم شود. در صورت تماس گره SA با مایعات سرد، دیس‌ریتمی قلبی ایجاد می‌شود.

C) عوارض الکترولیتی

- **هیپوکلسمی:** بیمارانی که خون تزریق می‌کنند، شاید دچار هیپوکلسمی شوند. چون برای نگهداری خون از سیترات استفاده می‌کنیم، که کلسیم را رسوب می‌دهد. بیماران بعد از چند واحد خون ممکن است دچار بی حسی اطراف لب و بی حسی دست شوند. اغلب نیاز به درمان ندارند، ولی اگر خواستیم درمان کنیم باید از رگ دیگر Ca بدهیم (غیر از رگی که خون می‌گیرد).
- **هیپرکالمی**

هایپرکالمی می‌تواند سبب مرگ نوزاد شود، برای این گروه سنی باید از RBC شسته شده یا RBC تازه استفاده کرد.

D) Overloadآهن

هر واحد خون 200-250mg آهن دارد. بعد از تزریق ۱۰۰ واحد RBC، بار کل آهن بدن 20g می‌شود.

پیشگیری از این وضعیت با استفاده از درمان‌های جایگزین (مانند اریتروپویتین) و استفادهٔ به جا از انتقال خون می‌باشد.

E) هیپوتانسیون

اگر به کسانی که قبلا ACEI می‌گرفتند، خون بدهیم، شاید هیپوتانسیون بگیرند.

چون در خون نگهداری شده سطح برادی‌کینین و ماده P بالا می‌رود و برادی‌کینین توسط ACE غیر فعال می‌شود و در مصرف ACEI این مهار صورت نمی‌گیرد و هیپوتانسیون رخ می‌دهد.

درمان: معمولا بدون دخالت خاصی فشار خون نرمال می‌شود.

F) انتقال عفونت

- عفونتهای ویرال:
HBV، HCV، HIV، HTLV1، EBV، CMV (بندرت) HGV، HAV، و پاروو ویروس B19.
- عفونتهای باکتریال

نکات:

a) CMV توسط فرآورده‌های فاقد سلول مثل FFP منتقل نمی‌شود. اگر فردی CMV منفی باشد باید از فرآورده هایی در وی استفاده شود که از نظر CMV منفی باشد یا خون فاقد لکوسیت تزریق شود.

b) Pack cell و FFP چون در درجه حرارت پائین نگهداری می‌شوند، باعث انتقال عفونت باکتریال نمی‌شوند، مگر عفونت‌های **سودوموناً، سراشیا، آسینتوباکتر، E-Coli و یرسنیا** که نسبت به سرما مقاوم هستند.

c) شایعترین فرآورده خونی که باعث انتقال باکتری می‌شود، **پلاکت** است (پلاکت را در قسمت پائین یخچال می‌گذارند چون نباید یخ بزنند).

d) شایعترین باکتری که از طریق پلاکت منتقل می‌شود **استافیلوکوک اپیدرمیدیس کواگولاز منفی** (گرم مثبت)

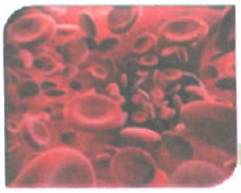
علائم: چون میکروب از قبل در فرآورده بوده، تکثیر شده و توکسین خود را خارج کرده است، در هنگام تزریق نیاز نیست میکروب فعال شود چون از قبل فعال شده است. **پس در فاصله کوتاهی بعد از تزریق بیمار دچار علامت شوک سپتیک می‌شود (تب بالا، تعریق، لرز شدید دارند). حتی شاید DIC، افت فشار خون و لکوسیتوز بدهد. فولمینانت و ناگهانی و به فاصله چند دقیقه پس از آغاز ترانسفوزیون علائم بروز می‌کند.**

نکته: شدت علائم و زمان ایجاد آن‌ها می‌تواند به افتراق این عارضه از FNHTR کمک کند (FNHTR **خفیف‌تر است و دیرتر ایجاد می‌شود).**

درمان:

۱- قطع تزریق
۲- کشت نمونه خون بیمار و فرآورده
۳- تجویز آنتی بیوتیک وسیع الطیف

هموستاز و اختلالات آن



فصل ۱۴

به طور فیزیولوژیک زمانی که یک اشکال خونریزی دهنده در یک قسمت از بدن ایجاد می شود روندهای ترمیم ایجاد لخته فعال می شوند. و با ایجاد Clot جلوی خونریزی را می گیرند اما از طرفی سیستم های آنتی ترومبوتیک و ترومبولیتیک باعث می شود خون حین حرکت در رگ دچار لخته نشده و یا اگر لخته ایجاد شد لیز گردد. در حالت طبیعی این سه سیستم با هم در تعادل بوده و هموستاز را بوجود می آورند.

عواملی که در هموستاز نقش دارند عبارتند از:

- جدار رگ (آندوتلیوم)
- پلاکت
- سیستم هومورال (مسیرهای انعقادی)

- **انعقاد در سیستم شریانی:** معمولاً در سیستمهای شریانی به علت سرعت زیاد جریان خون و فشار خون بالا، نیاز به پاسخ سریع انعقادی دارد تا مکان دچار خونریزی را ببندند.

معمولاً در این حالت پلاکت نقش اساسی دارد و به صورت یک توپ باعث بسته شدن ناحیه می شود و بعد سیستم فیبرین فعال می‌شود.

معمولاً در سیستم شریانی به دام افتادن RBC خیلی کم رخ می‌دهد **بنابراین لخته ای که در شریان ایجاد می شود لخته سفید نام دارد چون بخش اعظم آن پلاکت و فیبرین است.**

پس برای پیشگیری از ایجاد ترومبوز و لخته درسیستم شریانی داروهایی می دهیم که پلاکت را مهار کنند مثل آسپرین (برای قلب) و دیپیریدامول (برای مغز)، معمولاً هپارین نمی‌دهیم.

- **انعقاد در سیستم وریدی:** در سیستم وریدی به علت سرعت کم جریان خون و فشار کم، اگر خونریزی رخ دهد **معمولاً پلاکت فعال می‌شود** و سیستم انعقادی با قدرت و حضور بیشتری فعال می شوند و باعث می شود RBC به میزان بیشتری به دام بیفتند.

دراین حالت معمولاً لخته ای که ایجاد می شود لخته قرمز نام دارد.

> **نکته:** داروهای جدید مثل مهار کننده‌های مستقیم ترومبین DTI: Dabigation و یا مهار کننده‌های X_a مثل Rivaroxaban برای پروفیلاکسی بکار می‌روند.

به همین دلیل است که در DVT و در آمبولیهای ریوی داروهایی می‌دهیم که مهار کننده سیستم انعقادی همورال است یعنی ابتدا هپارین و وارفارین می‌دهیم.

> پس به یاد داشته باشید که لخته قرمز در وریدها و لخته سفید در شریان‌ها ایجاد می‌شود.

A – جدار رگ (اندوتلیوم)

۲ کار عمده انجام می‌دهد:

۱- با پاره شدن جدار رگ، رگ آسیب دیده منقبض می‌شود.

انقباض رگ با واسطه آزاد سازی ترومبوکسان A2 صورت می‌گیرد.

۲- اندوتلیوم جدار رگ فاکتور فون ویلبراند ترشح می‌کند.

این فاکتور باعث اتصال پلاکت به جدار رگ می‌شود.

در حالت نرمال جدار رگ مانع لخته شدن خون می شود. این عمل با واسطه NO، پروستاسیکلین، ترومبومدولین و ADPase و مقدار خیلی کمی هم هپارین که از اندوتلیوم ترشح می‌شود، انجام می‌شود.

> **نکته:** **پروستاسیکلین و اکسیدنیتریک** دارای مکانیسم‌های دو گانه‌ای برای پیشگیری از ترومبوز هستند، هر دو با اثر بر روی سلول عضله صاف موجب **اتساع عروق و افزایش جریان خون می‌شوند** و به این وسیله تماس پلاکت‌ها را با دیواره عروق به حداقل می‌رسانند و از طرف دیگر با تولید **آدنوزین مونوفسفات حلقوی** (cAMP) درون پلاکت، تجمع و فعال شدن پلاکت را مهار می کنند.

CSIها تولید پروستاسیکلین را کاهش می‌دهند بنابراین خطر سکته مغزی و قلبی را افزایش می‌دهند.

> از طرفی با پاره شدن رگ یک عاملی به نام **Tissue Factor** از بافت آزاد می شود و باعث فعال شدن **فاکتور ۷ انعقادی و شروع روند لخته سازی** می‌شود.

خصوصیات انعقادی سلول‌های اندوتلیال	
پیش برنده انعقادی Procoagulant	**ضد انعقادی** anticoagulant
کلاژن	ADPase
فاکتور VIII	Vasodilation
فیبرونکتین	هپارین سولفات ها
انتگرین ها	اکسید نیتریک (No)
سلکتین P , E	پروستاسیکلین
عامل فون ویلبراند	ترمبومدولین
Vasoconstriction	فعال کننده پلاسمینوژن بافتی
Tissue-factor Pathway	

B – پلاکت

سلولهای کوچک بدون هسته و حاوی گرانول هستند برای اینکه پلاکتی وارد واکنش شود ۳ مرحله را باید طی کند تا روند اولیه لخته سازی شروع شود..

مرحله اول ← adhesion
مرحله دوم ← aggregation
مرحله سوم ← secretion

مقدار نرمال پلاکت ۴۵۰–۱۵۰ هزار در هر میلی‌لیتر خون محیطی است. عمر آنها ۱۰–۷ روز است تا هنگامی که پلاکت بالای ۱۰۰ هزار است اگر فانکشن نرمال باشد اغلب باعث اختلال آزمایشگاهی نمی‌شود.

مرحله ۱– adhesion پلاکتی: ابتدا کلاژن بداخل رگ expose می شود سپس پلاکت فعال شده و از طریق پروتئینی به نام VWF به رگ می‌چسبد.

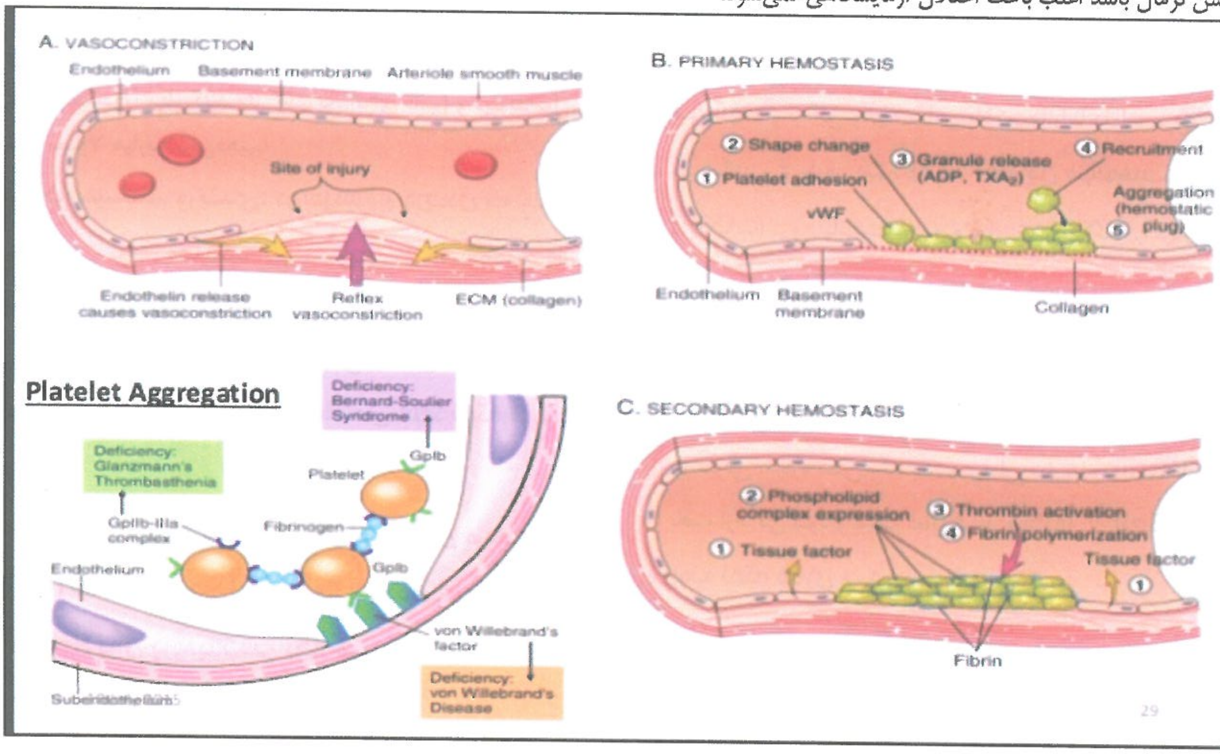
نکته: عاملی (لیگاندی) که باعث اتصال پلاکت به فاکتور VWF می شود گلیکوپروتئین Ib/IIa است پس برای چسبیدن پلاکت (adhesion) ۳ عامل لازم است:
۱– پلاکت
۲– VWF
۳– گلیکو پروتئین Ib/IIa

مرحله ۲ – Aggregation پلاکتی: برای اتصال پلاکت به پلاکت، گلیکوپروتئین IIb/IIIa لازم است.

واسطه بین گلیکوپروتئین‌های IIb/IIIa فیبرینوژن است. پلاکت‌ها تشکیل توپ پلاکتی می دهند و ناحیه را مسدود می‌کنند.

مرحله ۳ – Secretion پلاکتی: ترشح ADP و سروتونین و ترومبوکسان A2 توسط پلاکت‌ها باعث جمع شدن سایر پلاکتها می‌شود.

ترشح ترومبوکسان A2 نیز باعث دو عمل می‌شود:
۱– باعث منقبض شدن رگ پاره شده می‌شود.
۲– باعث فعال شدن سایر پلاکتها می‌شود.



توجه:

- ✓ **در بیماری VW**، فاکتور فون ویلبراند وجود ندارد یا عملکرد آن مختل است. (اختلال در adhesion)
- ✓ **در بیماری برنارد – سولیر** ، گلیکوپروتئین Ib/IX وجود ندارد پس چسبندگی مختل است.
- ✓ **در اختلال گلانزمن** بیمار گلیکوپروتئین IIb/IIIa وجود ندارد و تجمع پلاکتی مختل است.
- ✓ **آسپیرین و بقیه NSAIDها، تولید ترومبوکسان A_2 را مهار می کنند (مهار Secration پلاکتی).**
- ✓ در سندرم پلاکت خاکستری و سندرم چدیاک هیگاشی ترشح پلاکتی مختل است.
- ✓ **پلاویکس**، ترشح ADP را مهار می‌کند.
- ✓ **gp IIb/IIIa: tirofiban ,abciximab** را مهار می‌کنند.
- ✓ در همه حالتهای فوق B.T طولانی می شود بدون اینکه پلاکت از نظر تعداد تغییر کند.

نکته: یکی از روش‌های ارزیابی تعداد پلاکت و سلامت عملکرد پلاکت تست B.T (Bleeding time) و PFA-100 می‌باشد.

ولی در هر دو روش نمی‌تواند اختلال در عملکرد پلاکت را از کاهش تعداد پلاکت افتراق دهد.

توجه: BT نرمال کمتر از ۸ دقیقه است. و به ۲ عامل بستگی دارد:

۱- تعداد پلاکت

۲- عملکرد پلاکت

نکته: adhesion پلاکتی با کمک تست ریستوسیتن کوفاکتور بررسی می‌شود. در بیماری برناردسولیر و بیماری فون ویلبراند این تست مختل است و این تست به دو روش انجام می شود و می توان با این دو روش بیماری فون ویلبراند را از برناردسولیر افتراق داد.

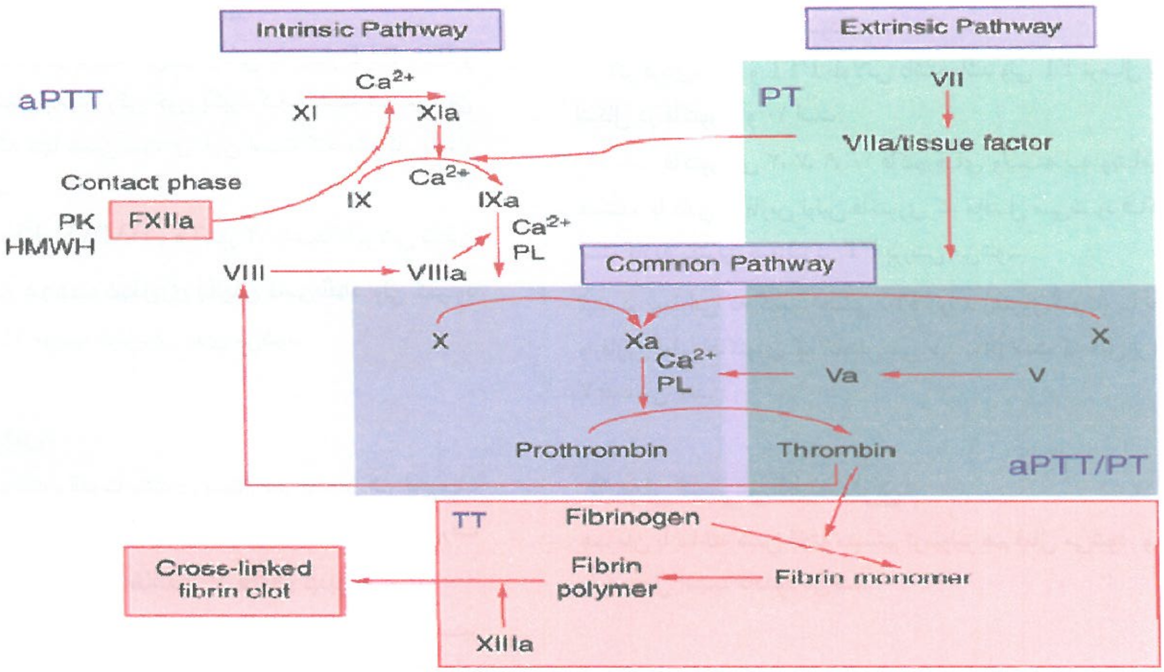
نکته: با اضافه کردن ADP یا سروتونین به خون، Secretion پلاکتی فعال می‌شود. (این تست Ripa نام دارد) در ترومبوآستنی گلانزمن، لیگاند IIb/IIIa وجود ندارد و aggregation پلاکتی مختل است بنابراین اضافه کردن ADP یا سروتونین به خون بیمار باعث لخته شدن خون نمی‌شود.

C– مسیرهای انعقادی

دو مسیر داخلی و خارجی برای انعقاد وجود دارد و ۳۰ پروتئین در آن نقش دارند.

تقریباً بخش اعظم پروتئینهای انعقادی، در کبد ساخته می شوند غیر از **فاکتور ۸ که در سلول‌های اندوتلیال عروق** و به مقدار کم توسط پلاکت‌ها تولید می‌شود.

نکته: ساخته شدن فاکتورهای ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ و پروتئین C, S در کبد وابسته به ویتامین K می‌باشد. **در اختلالات کبدی سطح فاکتور ۸، معمولا پایئن نمی‌آید.**



Coagulation cascade and laboratory assessment of clotting factor deficiency by activated partial prothrombin time (aPTT), prothrombin time (PT), and thrombin time (TT).

◆ مسیر داخلی:

(داخلی می گوییم چون تمام عوامل مورد نیاز این مسیر در داخل خون وجود دارند و نیازی به فاکتور بافتی ندارد).

در این مسیر، شروع هموستاز با ۳ پروتئین درشت است به نام‌های فاکتور **هاگمن (فاکتور ۱۲)**، **کینینوژن با وزن مولکولی بالا (HMWK)** و **پره کالیکرین** (که هر ۳ در کبد ساخته می‌شوند) .

این ۳ فاکتور در اثر عوامل مختلفی فعال می شوند مثل اندوتوکسین باکتریها، داروها، استرس و... وقتی فعال می شوند، فاکتور ۱۱ غیرفعال را به فاکتور ۱۱ فعال تبدیل می کنند و بعد **فاکتور ۱۱** فعال شده **فاکتور ۹** را فعال می کند. فاکتور ۹ به کمک **فاکتور ۸ و کلسیم و فسفولیپید، فاکتور ۱۰ را فعال می‌کنند.**

فاکتور ۱۰، به کمک **فاکتور ۵**، پروترومبین (فاکتور ۲) را به **ترومبین** تبدیل می کند و ترومبین فیبرینوژن را به **فیبرین** تبدیل می‌کند. فیبرین به صورت رشته‌های مونومر است و **فاکتور ۱۳**، فیبرین پلیمر را ایجاد می‌کند.

نکته: برای بررسی مسیر داخلی از PTT استفاده می کنیم. بنابراین اگر PTT طولانی شود یکی از فاکتورهای این مسیر کمبود دارد (یعنی کمبود فاکتورهای شروع کننده هموستاز **(پره‌کالیکرئین، HMWK و فاکتور ۱۲)** و فاکتورهای مسیر داخلی **۸، ۹، ۱۱** و مسیر مشترک **۲، ۵، ۱۰** مطرح می‌شود.)

نکته: کمبود فاکتور ۱۳ تاثیری روی PTT و PT و تعداد پلاکت‌ها ندارد.

مدت زمان این مسیر حدود ۴۵–۳۰ ثانیه است.

تست رپتیلاز در ICU درخواست می‌شود زمانی که بیمار PTT ، PT و TT بالا داشته باشد و پرستار رگی خون بگیرد که آغشته به هپارین است. توجه کنید که تنها همین نمونه‌ی خون است که مشکل دارد و بیمار مشکلی ندارد.

نکته: کمبود PK، HMWK و فاکتور ۱۲ باعث طولانی شدن PTT می‌شود **ولی موجب خونریزی بالینی نمی‌شود.** ولی کمبود فاکتورهای ۸، ۹، ۱۱ موجب خونریزی جدی می‌شود.

◆ مسیر خارجی:

مسیر خارجی با سرعت و قدرت بیشتری پیش می‌رود. در اثر تخریب اندوتلیوم عوامل مختلفی که به آن فاکتور بافتی (TF) گفته می‌شود رها شده و فاکتور ۷ غیر فعال را به **فاکتور ۷ فعال** تبدیل می‌کنند.

که خود باعث فعال شدن فاکتور ۱۰ می شود از فاکتور ۱۰ به بعد مسیر مشترک می‌باشد.

نکته: با تست PT می توان مسیر خارجی (فاکتورهای ۷، ۲، ۵، ۱۰) را ارزیابی کرد. کمبود این فاکتورها با خونریزی شدید همراه است. PT نرمال حدود ۱۴–۱۳ ثانیه است.

نکته: برای سنجش PT باید به نمونه خون بیمار tissue factor اضافه شود. این tissue factor در آزمایشگاه‌های مختلف با هم متفاوت است.

بنابراین PT به دست آمده در آزمایشگاه‌هایی مختلف (حتی در یک فرد) متفاوت است. برای آنکه بتوان PT آزمایشگاه‌های مختلف را با هم مقایسه کرد از INR(International normalization ratio) استفاده می‌شود.

جمع‌بندی:

- **اگر در فردی فقط PT طولانی داشت** ولی PTT طولانی نبود؛ فقط کمبود فاکتور ۷ دارد.
- **اگر در بیماری PT نرمال، ولی فقط PTT طولانی باشد؛** کمبود فاکتورهای ۸–۹–۱۱ و ۱۲ مطرح‌اند (فاکتور۱۰ مشکل ندارد).
- **اگر PT, PTT هر دو مختل باشند؛** کمبود فاکتورهای مشترک مسیرهای داخلی و خارجی یعنی فاکتورهای ۲، ۵، ۱۰ مطرح اند.

Trombin time (TT): این تست مستقیما **عملکرد و مقدار فیبرینوژن** را بررسی می‌کند (در این تست زمان تبدیل شدن فیبرینوژن به فیبرین را اندازه‌گیری می‌کنیم که این عمل توسط ترومبین انجام می‌شود).

اختلال در این تست، در DIC، مصرف هپارین، هیپوفیبرینوژنمی و دیس‌فیبرینوژنمی دیده می‌شود.

- اگر فردی، PT و PTT طولانی داشته باشد ولی TT نرمال باشد، اشکال در فاکتور ۵ و ۱۰ است

نکته: فاکتورهای ۲، ۷، ۹، ۱۰ فاکتورهای وابسته به ویتامین K هستند، با دادن وارفارین اولین فاکتوری که مختل می‌شود فاکتور ۷ است که به بهترین صورت در PT بررسی می‌شود.

البته در بیمارانی که کمبود جنسی Prc دارند (هتروزیگوت) با تجویز وارفارین اولین فاکتوری که کاهش می یابد prc است که قبل از فاکتور ۷ افت می کند.

◆ مهار گسترش لخته‌سازی:

همزمان با ساخته شدن لخته سیستم ترمبولیز هم فعال می‌شود و لخته را به محل آسیب محدود می‌کند.

سیستم ضد انعقاد دو حالت دارد:

۱- آنتی کواگولان: یعنی از لخته شدن مجدد جلوگیری می‌کند.
سیستم ضد لخته شامل ProC، ProS و آنتی ترومبین III است.

ProC وابسته به ویتامین K است و در کبد ساخته می شود و توسط دو فاکتور به **نام ترومبومدولین و ProS** فعال می شود و سپس Prc فعال، فاکتورهای ۸ و ۵ را غیر فعال می‌کند. به همین دلیل در بیماران فاقد این پروتئین‌ها ترومبوزهای عروقی ایجاد می شود.

Prc در همه افراد توسط ۲ ژن پدر و مادر کد می شود ، برخی افراد ممکن است یک ژن والد را دریافت نکرده و prc را بصورت هتروزیگوت داشته باشند. بنابراین با تجویز وارفارین ممکن است قبل از اینکه وارفارین بتواند سطح فاکتور ۷ را کاهش دهد، به علت این نقص ژنتیکی prc که یک عامل ضد انعقاد است کاهش یابد و خطر ترومبوز برای بیمار ایجاد کند به همین دلیل است که برای بیماران قبل از شروع وارفارین سعی بر غیر فعالسازی سیستم انعقادی با هپارین می کنیم تا اگر بیمار احیانا این نقص ژنتیکی را داشت با وارفارین دچار ترومبوزهای گسترده نگردد.

نکته: در فاکتور ۵ لیدن ، فاکتور ۵ به اثرات ضد انعقادی ProC مقاوم است و ProC نمی تواند آن را غیر فعال کند.

سیستم ضد انعقادی آنتی ترومبین III: پروتئینهای II_a، IX_a، X_a، XI_a را غیر فعال می‌کند.

این سیستم توسط هپارین تا ۲۰۰۰ برابر تقویت می‌شود. یعنی هپارین و مشتقات آن مثل LMWH و فونداپارینوکس از ایجاد لخته مجدد جلوگیری می کند.

۲- ترومبولیتیک: یعنی لخته ایجاد شده را از بین می‌برد.

سیستم ترومبولیتیک نیز توسط پلاسمین و پلاسمینوژن کنترل می گردد که از طریق tPA باعث لیز لخته می گردند.

tissue plasminogen activator پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند. در اثر این لیز لخته، بقایای فیبرین در خون بصورت D-Dimer دیده می شود.

در خون افراد نرمال، علاوه بر tpA، فاکتور دیگری به نام tpA Inhibitor وجود دارد که tpA را مهار می‌کند. اگر فعالیت tpA Inhibitor زیاد باشد فرد مستعد ترومبوز می‌شود.

اختلالات خونریزی دهنده

علت ایجاد خونریزی به طور کلی شامل موارد زیر است:

۱. اشکال در فاکتورهای انعقادی
۲. اشکال در تعداد یا عملکرد پلاکت
۳. اشکال در فاکتور فون ویلبراند
۴. اشکال عروقی

تفاوت بین اختلالات پلاکتی و اختلالات هموراژ:

از ظاهر بیمار می‌توان این دو را از هم افتراق داد:

در اختلالات پلاکتی: خونریزی بیمار سطحی است، بیمار خونریزی از بینی و لثه دارد پتشی و پورپورا دارد. معمولا در فاصله کوتاهی بعد از تروما دچار خونریزی می‌شود.

مثلا در مریض ITP با گذاشتن chest lead برای گرفتن EKG، دانه‌های قرمز در قفسه سینه ایجاد می‌شود.
به ندرت شاید خونریزی عمقی داشته باشد مثلا GIB. در خانمها شاید هیپرمنوره ایجاد کند. خونریزیها با اقدامات سطحی برطرف می‌شود، مثلا در خونریزی بینی تامپون می‌گذاریم.

در اختلال فاکتورها : خونریزی معمولی به صورت پتشی و پورپورا نیست بلکه به صورت اکیموز و هماتوم، در سطح شکم یا سوپرا پوبیک است.

معمولا خونریزی‌ها در سطح مفاصل ایجاد می‌شود و همارتروز میدهد. خونریزی بلافاصله بعد از تروما ایجاد نمی‌شود بلکه بعد از مدتی رخ می‌دهد و با اقدامات ساده خونریزی بند نمی‌آید. مثلا در هموفیلی هماتوم ماسیو ایجاد می‌شود که میتواند سندرم کمپارتمان بدهد.

◆ اپروچ به خونریزی غیر طبیعی:

بهترین روش برای تشخیص علت بیماری شرح حال است

(سابقه خانوادگی – شرایط خونریزی).

سپس اندازه گیری PT (مسیر خارجی) , PTT (مسیر داخلی)، BT (عملکرد و تعداد پلاکت) و شمارش پلاکت صورت می‌گیرد.

آزمایشات غربالگری هموستاز

تست آزمایشگاهی	وجهی از سیستم انعقادی که بررسی می‌شود	علل اختلالات
شمارش سلول‌های خون/ اسمیر خون محیطی	تعداد و مورفولوژی پلاکت	ترومبوسیتوپنی، ترومبوسیتوز، سندرم پلاکت خاکستری و سندرم پلاکت غول‌آسا
زمان پروترومبین (PT)	مسیرهای وابسته به فاکتور VII	کمبود ویتامین K/مصرف وارفارین، بیماری کبدی، DIC، کمبود فاکتورهای (X, V, VII) و مهار کنندهٔ فاکتور
زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)	مسیرهای وابسته به فاکتور XI, IX, VIII	هپارین: DIC، ضد انعقادهای لوپوس، vWD، نقص فاکتور (PK, XI, IX, VIII, V, X, XII, HMWK) مهار کنندهٔ فاکتور
زمان ترومبین (TT)	فیبرینوژن	هپارین، DIC، هیپوفیبرینوژنمی، دیس فیبرینوژنمی
زمان سیلان (BT)	عملکرد پلاکتی /عروقی	آسپیرین، ترومبوسیتوپنی، vWD، بیماری خزانه ذخیره*
آزمایش مخلوط کردن	وجود یک مهار کننده	در صورت تصحیح زمان‌های انعقادی، نقص فاکتور مطرح است و در صورت عدم طبیعی شدن زمان‌های انعقادی، وجود مهار کننده.

*Storage pool Disease.

◆ بررسی فانکشن پلاکت:

هر گاه پلاکت فردی به زیر ۱۰۰ هزار برسد BT (زمان سیلان) طولانی می شود ولی این فرد دچار خونریزی نمی شود خونریزی در پلاکت کمتر از ۵۰ هزار ایجاد می شود (در اثر ترومااهای شدید).

۱- زمان سیلان(BT): روش تهاجمی است که **زمان قطع خونریزی بعد از ایجاد برش روی پوست بیمار را تعیین می‌کند** و در افت پلاکت و اختلالات فانکشن پلاکت و اختلالات نادر بافت همبند طولانی می‌شود. چون این تست قابلیت تکرار پائین دارد و در شیرخواران و نوزادان، مشکل انجام می‌شود لذا کاربرد آن محدود است.

۲- تست دیگری که می‌توان به کمک آن به اختلال در تعداد پلاکت‌ها یا عملکرد آنها پی برد، تستی به **نام آنالیز عملکرد پلاکت** (PFA_{100}: Platelet Function Test) است. در این تست خون سیتراته بیمار از صفحه‌ای که دارای سوراخ‌هایی پوشیده با آدنوزین، اپی‌نفرین، ریستوستین و... است با سرعت آهسته عبور داده می‌شود.

زمانی که طول می‌کشد این سوراخ‌ها مسدود شود (Closure time) در اختلال عملکرد پلاکت یا پلاکت زیر ۱۰۰/۰۰۰ طولانی‌تر می‌شود.

اختلال در این تست نشاندهندهٔ اشکال در عملکرد یا تعداد پلاکت‌ها است، که با توجه به CBC می‌توان آنها را از هم افتراق داد. **ولی اگر این تست هم طبیعی باشد، علت خونریزی بیمار (علیرغم PT، PTT نرمال) بیانگر** اختلال در فاکتور ۱۳ یا اختلال در جدار رگ یا به ندرت دیس‌فیبرینوژنمی است.

در اختلال در فاکتور ۱۳، فرد BT ، TT ، PT و PTT نرمال دارد و دارای علایمی مثل خونریزی، سقطهای مکرر و تأخیر در ترمیم بافتی می‌باشد.

✪ **توجه:** خونریزی در کمبود فاکتور ۱۳، تأخیری می‌باشد.

نکته: زمانی که زمان PTT طولانی است، ولی سابقه خونریزی بالینی وجود ندارد یکی از ۳ پروتئین زیر مشکل دارند: فاکتور ۱۲، HMWK یا پره کالیکرین (چون مسیر داخلی می‌توانند با عوامل دیگری غیر از این ۳ فعال شود به همین دلیل خونریزی ندارند).

هر گاه فردی علائم خونریزی داشت و PTT و یا PT وی مختل بود در قدم بعد باید Mixing test در این فرد انجام شود.

در این تست، پلاسمای بیمار را با ۵۰ درصد FFP مخلوط می‌کنیم (FFP همه فاکتورها را دارد).

نتایج حاصل از Mixing test:

۱- **اگر اشکالات PT، PTT با دادن FFP، برطرف و لخته سازی نرمال** شد یعنی فرد کمبود فاکتور دارد (مثلاً در هموفیلی، بیماریهای کبدی، کمبود ویتامین k، کمبود فاکتور ۵-۱۰-۲ و یا مصرف وارفارین).

۲- **ولی اگر هنوز PT، PTT مختل باشند** یعنی فرد مهار کننده فاکتور دارد:

- **در اینصورت اگر پلی‌برن (پروتامین سولفات) اضافه کنیم و PTT و PT نرمال شوند** یعنی بیمار هپارین مصرف کرده است یا خون از آنژیوکت heparine lock گرفته شده است.
- **اگر به سرم بیمار ترکیبات فسفولیپید اضافه کنیم و PTT بیمار اصلاح شود،** APS است یعنی مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید است.
- **اگر با دادن این عوامل باز هم اصلاح نشود** یعنی آنتی بادی علیه فاکتورها وجود دارد مثل SLE.

اختلالات خونریزی دهنده

- BT, PFA نرمال ← عملکرد و تعداد پلاکت نرمال است علل دیگری مثل اختلال در فاکتور ۱۳ به ندرت دیس فیبرینوژنمی و یا اختلال جدار رگ وجود دارد
- ↑ BT, PFA ← اختلال فانکشن یا تعداد پلاکت ← CBC

سایر علل خونریزی

الف) علل عروقی:

۱- اگر فرد شکنندگی عروق داشته باشد که شایع‌ترین حالت آن در senile purpura دیده می‌شود، با ترومای کوچک خونریزی زیر پوستی رخ می‌دهد و در هنگام جذب، هموسیدرین به صورت لکه‌های قهوه‌ای رنگ زیر پوست می‌ماند.

مورد مشابه در مصرف کورتون یا کوشینگ دیده می‌شود که **استروئید پورپورا** نام دارد. این دو حالت معمولا نیاز به درمان ندارند.

۲- در کمبود ویتامین C (اسکوروی) عروق شکننده می‌شوند معمولاً باعث خونریزی در اطراف فولیکول‌های مو می‌شود. **وجه مشخصه اسکوروی موهای Corkscrew-shaped والگوی کلاسیک "Saddle" در نواحی بالای ران است.** (ویتامین C برای ساخت کلاژن تیپ II لازم است).

این بیماران **خونریزی از لثه** هم دارند. (علت خونریزی از لثه در بیماران مبتلا به اسکوروی، **التهاب لثه** است نه اختلال بافت زیر جلدی پس در بیماران فاقد دندان، دیده نمی‌شود . بنابراین نباید بر اساس نبود خونریزی لثه، اسکوروی کنار گذاشته شود)

۳- واسکولیتها: مثل PAN ، هنوخ، SLE، واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک (پورپورای این گروه با فشار دادن سفید نمی‌شود و قابل لمس می‌باشند).

۵- افزایش حساسیت ناشی از داروها که معمولاً پورپورای ناشی از آنها قابل لمس نیستند.

که ۲ استثناء دارد:

- ✓ مصرف آلوپورینول
- ✓ مصرف سولفونامیدها (این دو مورد واسکولیت می دهند و می توانند پورپورای قابل لمس بدهند).

۶- اختلالات مادرزادی جدار عروق مثل بیماریهای اهلر دانلوس (خونریزی جلدی)، اوسلروبرراندو (تلانژکتازی جلدی- مخاطی وآنوریسم عروق) و سودوگزانتومااالاستیکوم (خونریزی جلدی و GIB)

نکته: در کسانی که تلانژکتازی ارثی دارند برای پیشگیری از اپیستاکسی می‌توان از **استروژن سیستمیک** استفاده کرد. استروژن جدار عروق را مستحکم می‌کند.

ب) اشکالات پلاکتی:

در اختلالات پلاکتی نوع خونریزی بصورت سطحی بوده و با اقدامات موضعی بند می آید. بیماران معمولا پتشی و پورپورا دارند و PAF-100 نیز مختل است. در صورت وجود چنین شواهدی ابتدا شمارش پلاکتی را بررسی می کنیم. اگر plt>100هزار باشد فرد به هیچ عنوان خونریزی نمی کند و PAF-100 نیز مختل نخواهد شد.

دو نوع است: ۱- کم بودن تعداد پلاکتها ۲- کاهش عملکرد پلاکتی

علل کم بودن تعداد پلاکت‌ها:

- کاهش تولید در BM
- به دام افتادن در طحال
- تخریب مثل DIC
- Dilutional (حجم پلاسما بالا رفته است مثلاً در دریافت زیاد خون و جراحی قلب باز)

نکته: افتراق بین تولید کم یا تخریب محیطی بالا با بررسی میزان مگاکاریوسیت‌های BM است.

A. اشکال در تولید پلاکت:

- **علل مادرزادی:** ۱- سندرم تار (TAR: ترومبوسیتوپنی به همراه فقدان استخوان رادیوس) ۲- آنمی فانکونی ۳- ویسکوت آلدریچ ۴- سندرم آلپورت
- **علل اکتسابی:** آسیب رسان به BM

۱- شایعترین علت آن استفاده از داروهای سیتوتوکسیک است (مثلاً در کموتراپی‌های مختلف که با قطع دارو ترومبوسیتوپنی بیمار برمی‌گردد). داروهای دیگر مثل تیازید – الکل – استروژن (به میزان کم) می‌باشد.

۲- بیماریهایی که stem cell را از بین می‌برند (مشخصه‌ی اینها، کاهش یا فقدان مگاکاریوسیت‌ها در آسپیراسیون یا بیوپسی BM است) مثل: میلوفیبروز، بیماری‌های میلوپرولیفراتیو، متاستاز هر گونه تومور (Breast، ریه، لنفوم)، عفونت (TB) ، ۳- کمبود تغذیه‌ای فولات و Vit B12 و الکلیسم.

B. به دام افتادن در طحال (سکستراسیون پلاکت):
بیماریهایی که طحال را بزرگ می کنند: مثل CML، میلوفیبروز، بدخیمی‌ها، سیروز (تعداد پلاکت در این موارد معمولاً ۵۰ تا ۱۰۰ هزارتا است و معمولاً خونریزی هم ندارند.)

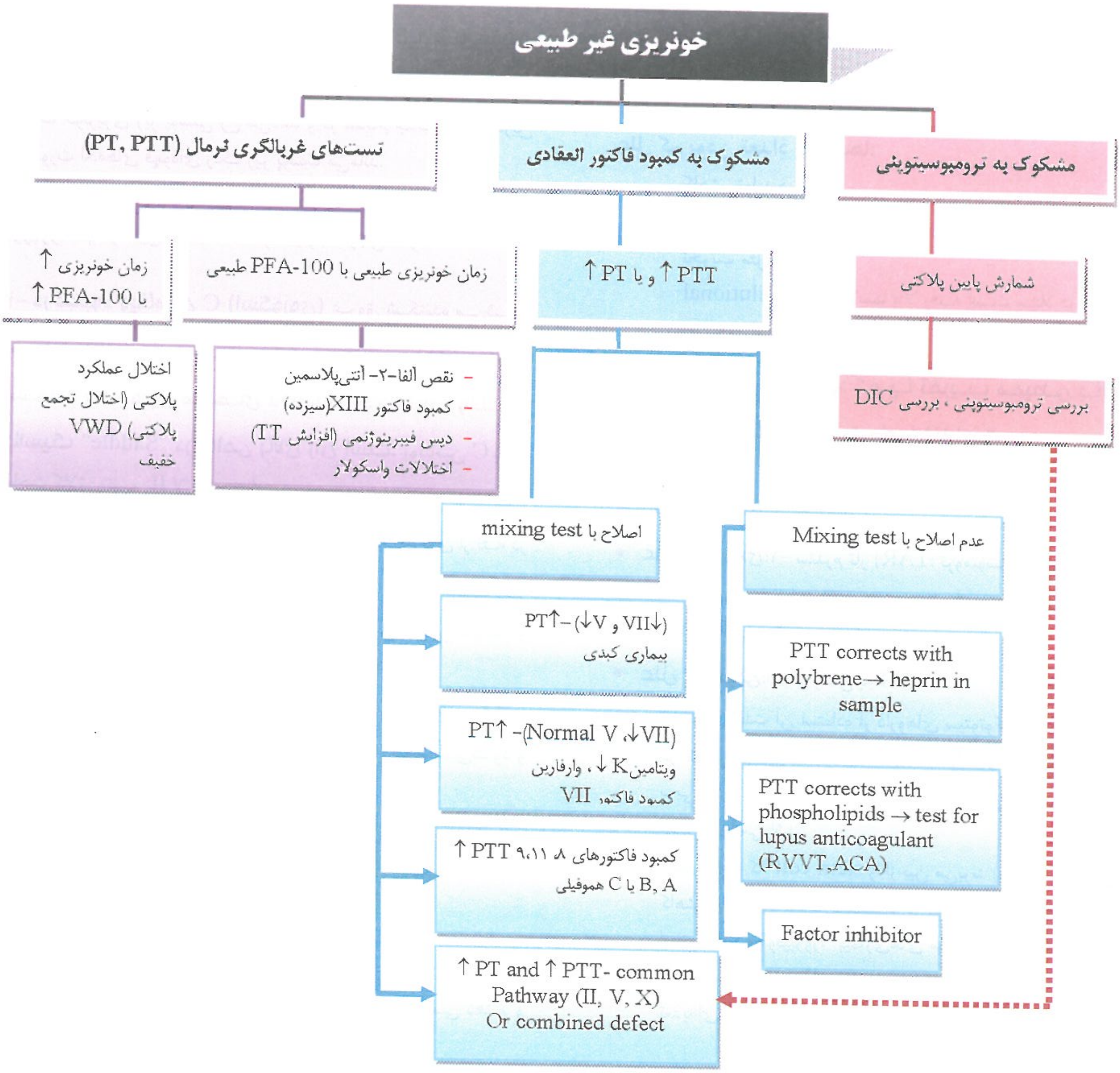
بطور نرمال ۳۰٪ پلاکت بدن در طحال ذخیره است. در موارد سکستراسیون تعداد پلاکت رتیکوله در خون محیطی و تعداد مگاکاریوسیت در BM افزایش یافته‌اند.

درمان بیماری زمینه‌ای است.

C. تخریب محیطی پلاکت (مشخصه اینها افزایش مگاکاریوسیت‌ها در BM است):

- **ایمیون** (اولیه مثل ITP که شایعترین علت ترومبوسیتوپنی در بچه‌هاست و ثانویه به بیماری‌های دیگر مثل SLE)
- **نان ایمیون** (تروماتیک است مثل DIC، TTP، APS، HUS، HELLP، اکلامپسی)

D. ترومبوسیتوپنی داروئی: اغلب تهاجم تومور سبب از بین رفتن محیط سالم برای تکثیر پلاکت‌ها می‌شود ممکن است تومور اولیه BM باشد مثل لوسمی، لنفوم و مالتیپل میلوما و یا درگیری BM ثانویه باشد مثل تومورهای ریه (SCLC)، کانسر پروستات و پستان. در این موارد باید بیوپسی مغز استخوان انجام داد.



آنمی فانکونی: آنمی آپلاستیک مادرزادی+ هیپوپلازی کلیه+ لکه‌های شیرقهوه پوست

سندرم ویسکوت آلدریچ: Xolinked + اگزما+ نقص لنفوسیت T

سندرم آلپورت: کری عصبی+ نفریت+ ترومبوسیتوپنی

نکته مهم: یک راه افتراق بین ترومبوسیتوپنی ناشی از تخریب محیطی و اشکال در تولید پلاکت، **افزایش درصد پلاکت‌های رتیکوله (Reticulated) در خون است** که دلالت بر ترومبوسیتوپنی ناشی از تخریب (بویژه علت ایمنی) دارد و برای تشخیص تخریب پلاکتی کافی است (اما نمی‌تواند بین ITP، TTP وترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین افتراق بگذارد)

ITP (ایمیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا)

در بچه‌ها اغلب به دنبال عفونت ویروسی ایجاد می شود (سرخک – آبله مرغان). در بچه‌ها در بیش از ۸۰٪ موارد حاد و در ۲۰٪ موارد مزمن (عود کننده) است. ولی در بالغین ۵۰٪ موارد حاد اند و ۵۰٪ مزمن می‌شوند.

علت: **تولید آنتی بادی IgG بر علیه گلیکوپروتئینهای پلاکتی مخصوصاً II_b/III_a که باعث تخریب پلاکت داخل طحال توسط ماکروفاژها می شود.**

پلاکت‌های جوان که تخریب می‌شوند به علت داشتن گرانول زیاد، دارای فعالیت هموستاتیک بالایی هستند. عمر پلاکت در ITP به زیر یک روز می‌رسد. پس بیماران مبتلا به ITP با خونریزی پتشیال، خونریزی مخاطی و ترومبوسیتوپنی مراجعه می‌کنند

در این بیماران تعداد پلاکت اغلب زیر ۲۰ هزار در میکرولیتر است و تعداد پلاکت رتیکوله در خون و مگاکاریوسیت در BM زیادتر شده است.

◆ علایم پاراکلینیک:

۱- در خون محیطی و مغز استخوان سلول **بلاست دیده نمی‌شود.**

۲- **لنفادنوپاتی و ارگانومگالی ندارند.**

۳- معمولاً تب ندارند.

۴- در لام خون محیطی تعداد پلاکت کم شده و اغلب زیر ۲۰/۰۰۰ هستند ولی درشت و جوان هستند و گرانول زیاد دارند که **به آنها پلاکت رتیکوله** یا giant گفته می‌شود و به همین دلیل فرد مبتلا شاید با پلاکت ۲۰۰۰ هم دچار خونریزی نشود.

۵- در بررسی مغز استخوان تعداد **مگاکاریوسیت‌ها افزایش یافته** که نشانه تخریب در محیط است.

◆ تشخیص ITP:

برای تشخیص شرح حال و تعداد پلاکت پایین در خون محیطی و رد سایر علل کافی است و اصلاً نیازی به بررسی آنتی بادیهایی که عامل بیماری هستند نمی‌باشد (مثبت بودن تایید نمی کند و منفی شدن رد کننده نیست)

گاهی فرد ITP آنمی همولیتیک کومبس (+) دارد که به مجموعه این علائم **سندرم Evans** می‌گویند (یک بیماری اتوایمیون است که در اغلب موارد به دنبال SLE ایجاد می‌شود).

نکته: مرگ و میر ناشی از خونریزی در کودکان بسیار نادر است و زیر ۲٪ است ولی در بالغین در موارد مزمن این عدد حدود ۲۰٪ است.

توجه: تشخیص ITP عمدتا بالینی و بر اساس **رد علل دیگر** (R/O) صورت می‌گیرد. در صورت وجود تب، ارگانومگالی، پان‌سیتوپنی، LAP، کاهش وزن، RBC ابنرمال باید به دنبال علت دیگری غیر از ITP بود و بیوپسی مغز استخوان حتما باید انجام شود.

◆ درمان در کودکان:

۱- ITP در بچه‌ها اغلب گذرا است ولی اکثر پزشکان ترجیح می‌دهند کودکان را با استروئید یا IVIG درمان کنند.

۲- بیش از ۸۰٪ بچه‌ها با دادن کورتون و taper کردن در عرض ۳-۲ ماه کاملاً بهبود می‌یابند. ولی در ۲۰-۱۰٪ موارد با قطع کورتون بیماری عود می‌کند.

۳- **اگر بعد از دادن کورتون ترومبوسیتوپنی بیمار برطرف نشود یا کودک به کورتون وابسته شود، اقدام بعد اسپلنکتومی است (IVIg نمی‌دهیم).**

توجه: IVIg اثر کوتاه مدت دارد و تنها زمانی بکار می‌رود که می‌خواهیم سطح پلاکت فرد را سریعا بالا بیاوریم مثلا در خونریزی‌های شدید و...

***سئوال:** کودکی با ITP تحت درمان با کورتون است بیمار بعد از کشیدن دندان دچار خونریزی شده است در آزمایشات پلاکت پائین دارد. بهترین اقدام کدام است؟*

۱– IVIg
۲– دوزکوتون را بالا می بریم
۳– تزریق پلاکت
۴– اسپلنکتومی

جواب د

ترومبوسیتوپنی

- **Hemodilution**
  - ترانسفیوزن ماسیو
  - بای‌پس کاردیوپولمونری
- **تخریب محیطی**
  - **بدون واسطه ایمنی:**
    - DIC
    - TTP
    - پره‌اکلامپسی
    - سندرم HELLP
    - سندرم آنتی‌فسفولیپید
  - **با واسطه ایمنی:**
    - ITP
    - تخریب وابسته به دارو
    - بیماری‌های سیستمیک (HIV SLE)
    - آلوایمیونیزاسیون
    - هپارین
- **سکستراسیون**
  - سپلنومگالی
  - بیماری کبدی
  - بدخیمی
  - میلوفیبروز
- **کاهش تولید**
  - **آسیب BM:**
    - آنمی آپلاستیک
    - سیتوتوکسیک
    - شیمی درمانی
    - وابسته به دارو
    - بدخیمی
    - میلو دیس‌پلازی
    - رادیوتراپی
  - **مادرزادی:**
    - سندرم آلپرت
    - آنمی فانکونی
    - آنومالی May-Hegglin
    - سندرم تار
    - سندرم ویسکوت-آلدریچ
  - **تغذیه‌ای:**
    - کمبود فولات و B12

آن دسته از بیمارانی که دچار عودهای مکرر می‌شوند در ۷۰درصد موارد به اسپلنکتومی پاسخ می‌دهند.

۴- البته قبل از اسپلنکتومی **باید واکسن زد و IVIG ، تزریق پلاکت و پالس کورتون داد** و پس از آنکه خونریزی قطع شد اسپلنکتومی کرد.

***سئوال:* اگر اسپلنکتومی کردیم و هنوز پلاکت پایین بود اولین اقدام چیست؟**

۱- دادن IVIg

۲- دوز کورتون را بالا می بریم

۳- روگام

۴- لام خون محیطی

جواب ۴ – لام خون محیطی جهت بررسی اجسام Howell jolly انجام می شود (برای بررسی وجود طحال فرعی). اگر وجود داشت یعنی طحال فرعی ندارد ولی اگر دیده نشد یعنی طحال فرعی دارد و باید اسکن کنیم.

***۵- سئوال:* اگر طحال را برداشتیم و طحال فرعی نداشت ولی هنوز پلاکت پایین بود. اقدام بعد چیست؟**

جواب ۵- استفاده از IVIg دوره‌ای و یا روگام (به شرط آنکه گروه خونی بیمار Rh^+ باشد زیرا در بیماران Rh^- اثر ندارند) ودر موارد شدید ایمونوتراپی با ریتوکسی ماب

سئوال : در کودک مبتلا به ITP طحال را برداشتیم و طحال فرعی هم ندارد هنوز پلاکت پایین است کدام اقدام را انجام می‌دهید؟(گروه خونی AB^- است).

۱- IVIg

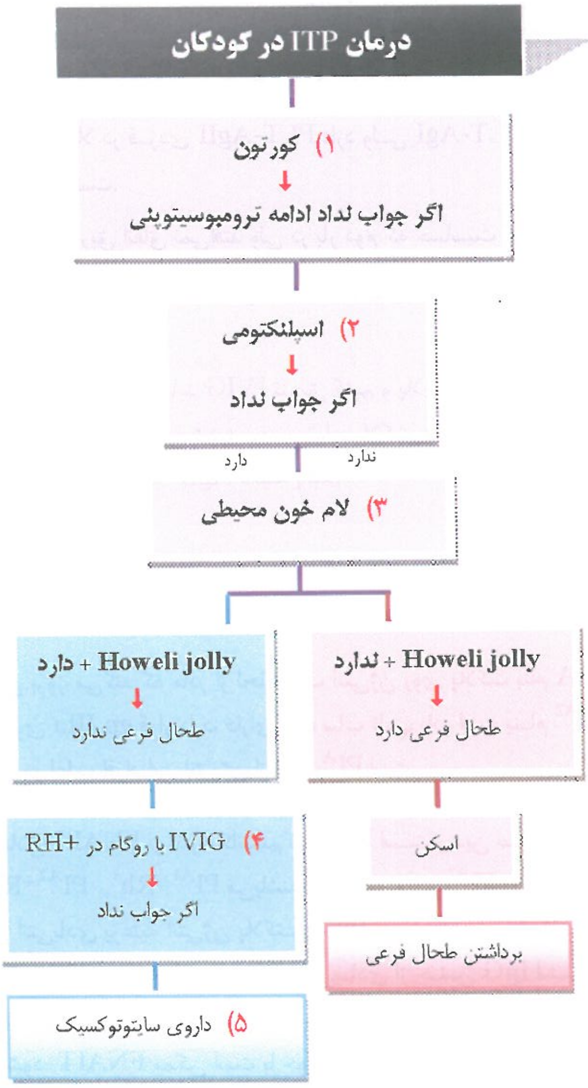
۲- روگام

۳- دوز کورتون را بالا می‌بریم

۴- سایتوتوکسیک می‌دهیم

جواب الف – IVIg به گروه خونی ارتباط ندارد.

۶-اگر با دادن این موارد بیمار هنوز هم دچار علائم ITP می‌توان **استروئید با دوز کم و طولانی مدت یا سایتوتوکسیک داد**. ولی حتی المقدور باید از تجویز سایتوتوکسیک در کودکان اجتناب کرد.



◆ ITP در بالغین:

کمتر از ۵۰٪ موارد حاد است. **اغلب مزمن** است یعنی با قطع کورتون دوباره بر می‌گردد. فقط ۴۰٪ بیماران به درمان با کورتون پاسخ می دهند.

بیماری‌های زیر باید کنار گذاشته شود:

۱- HIV ۲- لوپوس، ۳- هپاتیت، ۴- IBD، ۵- هایپوگاماگلوبولونمیا

نکته: در مراحل اولیه عفونت با HIV که مقدار CD4 بالا است علت ترومبوسیتوپنی، ITP است ولی در مراحل پیشرفته که CD4 خیلی پائین است علت افت پلاکت **سرکوب مغز استخوان**، TB و **سوء تغذیه است.**

تست‌های مورد نیاز در ITP: HBsAg-HcVAb-HIVAb/ANA/dsDNA/Anti H.Pylori

برای درمان سندرم Evans کورتون و IVIg می دهیم معمولاً به اسپلنکتومی جواب نمی دهد.

برای درمان ITP حاد در بزرگسالان:

۱- **خط اول درمان کورتون 1-2 mgr/kg** می‌باشد

۲- اخیرا مشخص شده دوز **بالای دگزامتازون بصورت پالس چهار روزه (هر ۴ر۲-۴ هفته) برای ۸-۶ کورس** باعث کنترل عالی می‌شود.

۳- **کلا تجویز پلاکت در ITP جایی ندارد مگر در خونریزی شدید یا پیش از انجام عمل جراحی**

۴- در مواردی که ITP با خونریزی شدید و کشنده و یا ترومبوسیتوپنی شدید (پلاکت <5000) همراه باشد، (مثل خانم بارداری که در حال زایمان است) باید ۳ کار انجام شود:

a) **تزریق IVIg (2gr/kg در دوزهای منقسم در روز به مدت ۵-۲ روز): تزریق IVIg اولین اقدام می‌باشد.**

b) **پالس کورتون (1gr به مدت ۳ روز) متیل پردنیزولون**

c) **تزریق پلاکت** (همانطور که گفته شد در ITPعمر پلاکت کمتر از ۱ روز است ولی اگر مجبور باشیم (عمل جراحی اورژانس) می‌توانیم پلاکت تزریق کنیم.)

این اقدام می تواند به مدت ۳۶-۲۴ ساعت پلاکت را در حد بالا نگه دارد. مرحله حاد که رفع شد بعد ادامه درمان ITP را انجام می دهیم.

توجه: در کسانی که ITP دارند و به درمان با کورتون وابسته هستند. می توان اقدامات زیر را انجام داد:

۱- اسپلنکتومی
۲- IVIg
۳- سایتوتوکسیک

○ معمولاً در کسانی که وابسته به کورتون هستند یا به کورتون پاسخ نمی‌دهند **اقدام بعد اسپلنکتومی است که در ۵۰٪ موارد پلاکت نرمال می‌شود.**

در بیمارانی که کاندید اسپلنکتومی باشند باید ۲ هفته قبل از اقدام به جراحی واکسیناسیون پنوموکوک انجام شود. اگر انجام نشده بود میتوان در حین جراحی هم واکسیناسیون انجام داد. (طبق کتاب اطفال تا ۱۰ روز بعد از اسپلنکتومی هم می توان واکسن پنوموکوک تزریق کرد) **اگر پس از انجام اسپلنکتومی هنوز ITP دارد باید طحال فرعی R/O شود (باید اسکن طحال و کبد انجام شود).**

○ **اگر طحال فرعی نداشت** : از IVIg یا روگام به طور دوره ای می توان استفاده کرد.

نکته: معمولاً در کسانی که اسپلنکتومی شده‌اند دادن روگام یا IVIg زیاد موثر نمی‌باشد (چون پلاکتها در طحال از بین می‌روند) ولی به طور دوره ای تا حدی مفید است چون سیستم رتیکولو اندوتلیال سایر بخشها مثل غدد لنفاوی، کبد را غیر فعال می‌کند.

- در بیمارانی که به برداشتن طحال جواب نمی‌دهند، استروئید را می‌توان با ترکیب IVIG ، روگام یا داروهای سیتوتوکسیک مثل وین کریستین و سیکلوفسفاماید، آزاتیوپرین، دانازول و کلشی سین تجویز کرد.

نکته: داروهای جدیدی که فقط در chronic ITP کاربرد دارد شامل ریتوکسی ماب و آنتی بادی منوکلونال ضد CD_{20} می‌باشند.

اگر ITP مزمن با سلولاریته طبیعی مغز استخوان وجود داشته باشد **می‌توان از مقلدهای ترومبوپوئیتین برای تحریک ترومبوپویزیس استفاده کرد.**

نکته: در بیماری که خونریزی ندارد و plt>30 هزار دارد تا زمانی که نیاز به انجام اقدام خاصی که خطر خونریزی دارد نداشته باشد plt تجویز نمی کنیم و اگر نیاز به اقدام جراحی داشته باشد باید علاوه بر تجویز پلاکت، کورتون و IVIG نیز تجویز شود.

سئوال: فردی مراجعه کرده است با خونریزی فعال از بینی که خطر خونریزی مغزی وجود دارد؟ IVIg + پالس کورتون می‌دهیم.

نکته: در خانم‌های بارداری که دچار ITP می‌شوند چون جنس Abهای ضد پلاکت IgG است این پلاکت‌ها می‌توانند از جفت عبور کنند ولی در اغلب موارد در نوزاد این مادران علامتی ایجاد نمی‌شود و در کمتر از ۱۰٪ موارد ترومبوسیتوپنی گذرا در نوزاد می‌دهد. زایمان واژینال بلامانع است. اگر تعداد پلاکت مادر کمتر از ۷۵۰۰۰ تا (علیرغم درمان) باشد احتمال درگیری نوزاد بیشتر است.

نکته: افرادی که ریسک ندارند نیاز به درمان ندارند:

۱. سرطان اکتیو ندارند
۲. HTN ندارند
۳. سابقه خونریزی مغزی ندارند
۴. سابقه‌ی GI bleeding ندارند

ترومبوسیتوپنی آلوایمیون

این اختلال پس از تجویز خون رخ می‌دهد **(پورپورای پس از انتقال خون)**، مثلا در فردی PLT-AgII دارد ولی PLT-AgI به وی تزریق شده است.

در بار اول تزریق اتفاق نمی‌افتد ولی در بار دوم که حساسیت ایجاد شده، **هم پلاکت خود بیمار هم پلاکت تزریق شده پائین می‌آید** و دچار پورپورا می‌شود.

درمان: در نوع شدید باید IVIG تزریق کنیم و پلاسمافرز انجام دهیم. اگر کاهش پلاکت خیلی شدید بود می‌توان پلاکت هم تزریق کرد ولی باید پلاکتی بدهیم که AgII داشته باشد.

◆ Fetal and neonatal Alloimmune thrombocytopenia (FNAIT):

زمانی بروز می‌کند که مادر از لحاظ یک آنتی‌ژن روی پلاکت بنام PIA که روی gp IIIa قرار دارد، دارای یک ساب تایپ نادر است بنام PI^{A2} چون در اغلب افراد این آنتی‌ژن از نوع PI^{A}_{1} است.

اختلال FNAIT از نظر مکانیسم شبیه Rh است بدین صورت که $PI^{A1}=Rh^{+}$, $PI^{A2}=Rh^{-}$ می‌باشند. بنابراین مادر PI^{A2} در حاملگی اول آنتی‌بادی برعلیه آنتی‌ژن پلاکتی PI^{A1} می‌سازد ولی نوزاد اول مشکلی ندارد. در حاملگی دوم چون آنتی‌بادی از جنس IgG است از جفت عبور می‌کند و سبب لیز پلاکت‌های جنین که از نوع PI^{A1} هستند می‌شود. FNAIT ممکن است با خونریزی داخل رحمی هنگام بارداری و یا خونریزی غیرقابل توجیه با ترومبوسیتوپنی ۵۰/۰۰۰ تا ۷۵۰۰۰ و گاهی کمتر در نوزاد تازه متولد شده که سایر جهات سالم است مشخص شود.

درمان: ابتدا می‌توان سرم مادر را از نظر داشتن آنتی‌بادی ضد PI^{A1} بررسی کرد ولی ضروری نیست و فقط جهت تأیید لازم است:

۱.تزریق پلاکت شسته شده مادری که فاقد آنتی‌ژن PI^{A1}
۲.تجویز IVIG

نکته: استروئید لازم ندارد

ترومبوسیتوپنی ناشی از داروها

تخریب پلاکتی با واسطه ایمنی همراه با انواع خاصی از داروها، غالبا **علت اصلی ترومبوسیتوپنی** است.

مکانیسم‌ها:

۱- یک مکانیسم ، **گسترش پاسخ آنتی‌بادی علیه مولکول‌های دارویی** قابل حل است (وقتی این داروهای قابل حل به غشای پلاکتی متصل می‌شوند، آنتی‌بادی‌های علیه دارو باعث می‌شوند پلاکت‌های در گردش ، تخریب شوند)

۲- مکانیسم دوم: **تشکیل نئوآنتی‌ژن ایمونوژنیک (پاسخ هاپتن) است**، یعنی اتوآنتی‌بادی‌های علیه دارو ایجاد می‌شود که با آنتی‌ژن پلاکت واکنش متقاطع داشته و باعث لیز پلاکت می‌شود.

نکته: ترومبوسیتوپنی بر اثر مواجهه با دارو **معمولا سریع است و قطع مصرف داروی مسبب موجب افزایش سریع در شمارش پلاکت می‌شود.**

در بیماران با ترومبوسیتوپنی طول کشیده پس از قطع مصرف دارو، سرکوب ایمنی با عواملی مثل IVIG **یا استروئیدها** ممکن است باعث بازگشت به شمارش پایه پلاکت می‌شود.

تشخیص: تأیید ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو اغلب با تست وجود آنتی‌بادی‌های علیه دارو انجام می‌شود ولی این تست‌ها معمولا فقط در آزمایشگاه‌های تخصصی مرجع انجام می‌شوند

بنابراین در صورت شک، پزشک نباید منتظر پاسخ تست آنتی‌بادی ویژه باشد و بایددارو را قطع کند.

داروهای مرتبط با ترومبوسیتوپنی ایمیون:

- **آنتی‌بیوتیک‌ها:** پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، وانکومایسین، سولفانامید، ریفامپین، لینزولید وکینین
- **موثر بر CNS:** بنزودیازپین‌ها، هالوپریدول، کاربامازپین، لیتیوم و فنی‌توئین
- **ضد فشار خون: کلروتیازید**، رامیپریل (ACEI) و متیل دوپا
- **مسکن‌ها:** استامینوفن، ایبوپروفن، ناپروکسن
- **ضد پلاکت‌ها و ضد انعقادها:** Abciximab، تیروفیبان، هپارین و LMWH

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT)

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین یک واکنش ایمونولوژیک است که با سایر اشکال ترومبوسیتوپنی دارویی متفاوت است چون عوارض بالقوه **ترومبوتیک** و پاتوفیزیولوژی منحصر به فرد دارد.

ترمبوسیتوپنی حدود ۶-۵ روز پس از آغاز هپارین ایجاد می‌شود .

در افرادی که قبلا هم هپارین گرفته‌اند افت پلاکت می‌تواند افت پلاکت می‌تواند از روز اول آغاز شود.

○ **پاتوفیزیولوژی:** تماس اول با UHF در ۲۵٪ بیماران، باعث تشکیل **اتوآنتی‌بادی** علیه کمپلکس هپارین- فاکتور ۴ پلاکتی (UHF-PF4) می‌شود.

وقتی این بیماران حساس شده، دوباره هپارین دریافت کنند، **بین ۱۰-۵٪ آنها** دچار HIT می‌شوند. به این ترتیب که اتصال آنتی‌بادی به کمپلکس PF4-UHF باعث فعالیت پلاکت و ایجاد **ترومبین** در سطح پلاکت می‌شود که به نوبه خود باعث **چسبیدن پلاکت‌ها** در لخته‌های ریز در گردش شده و موجب **ترومبوسیتوپنی** می‌شود.

پلاکت‌های متصل به هم، به دیواره عروق می‌چسبند و ترومبوز ایجاد می‌شود.

○ **ویژگی‌های HIT عبارتست از:**

۱- **ترومبوسیتوپنی با شمارش پلاکتی بین** ۱۰۰/۰۰۰-۵۰/۰۰۰ mcL

۲- ترومبوسیتوپنی در فاصله روزهای ۴ تا ۱۵ بعد از دریافت هپارین ایجاد می شود مگر اینکه بیمار قبلا سابقه دریافت هپارین داشته باشد که در روزهای اول یا دوم علایم را نشان دهد.

۳- **وجود آنتی‌بادی علیه کمپلکس** UHF-PF4 (که با تست ELISA تشخیص داده می‌شود)

۴- **عوارض آشکار ترومبوآمبولی در ۳۰٪ بیماران** (می‌تواند قبل، حین یا بعد از ترومبوسیتوپنی ایجاد شود).

○ **ریسک فاکتورهای HIT: در موارد زیر خطر ایجاد HIT در بیماران دریافت کننده‌ی هپارین بیشتر است:**

۱. **جراحی** بخصوص جراحی‌های بای‌پس قلبی- ریوی یا اورتوپدیک مثل گذاشتن پروتز هیپ

۲. **استفاده از** UHF **در مقابل با** LMWH (۱۰ برابر بیشتر)

زمان لازم جهت ایجاد ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین(HIT)

HIT با شروع تاخیری به ندرت رخ می‌دهد	خطر HIT	فقط در صورتی که طی ۱۰۰ روز گذشته هپارین گرفته باشند خطر HIT وجود دارد

0 — 5 — 14

تعداد روزهایی که بیمار در معرض هپارین بوده

○ **ریسک فاکتورهای ترومبوز در بیماران دچار HIT: در موارد زیر خطر ایجاد ترومبوز بیشتر است:**

۱) وجود **بیماری قلبی عروقی همزمان**

۲) دریافت **دوز کامل هپارین**

○ **تشخیص HIT:** تشخیص، اغلب بالینی است. **(تست سریع** ELISA، اتوآنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کند ولی با اینکه حساس است ولی اختصاصی نیست.) روش تأیید تشخیص، تست **ارزیابی آزادسازی سروتونین از پلاکت است** که در آن فعال شدن پلاکت‌ها پس از مواجهه با آنتی‌بادی سرم در حضور هپارین مشخص می‌شود.

نکته: هر دوزی از هپارین می‌تواند در HIT، ترومبوز ایجاد کند (حتی شستشو با جریان سریع هپارین)

درمان: ۸۰٪ اتوآنتی‌بادی‌های علیه UHF، با LMWH نیز واکنش متقاطع دارند پس نباید LMWH داد ودرمان ارجح ضد انعقاد در بیماران HIT، استفاده از **مهار کننده‌های مستقیم ترومبین** (DTI) **مثل هیرودین، لپیرودین وآرگاتروبان است** (که مورد هدف اتوآنتی‌بادی‌ها قرار نمی‌گیرد).

نکته: حتی اگر تظاهری از ترومبوز وجود نداشته باشد، بیماران HIT باید پس از قطع هپارین، تحت درمان با DTI قرار گیرند.

روش درمان:

- **لپیرودین** (IV) هر ساعت تجویز می‌شود تا PTT به ۱/۵ تا ۲/۵ برابر سطح پایه برسد.
- جایگزین لپیرودین، **آرگاتروبان** است که دفع آن کبدی است.
- در بیمارانی که پس از قطع هپارین و شروع وارفارین دچار HIT شده‌اند، باید Vit K تجویز شود تا سطح Pro C اصلاح شود.

با توجه به اینکه بهترین اقدام پیشگیری از بروز HIT می باشد بنابراین جهت پروفیلاکسی بهتر است بجای UFH از LMWH استفاده کرده و در همان زمان آغاز LMWH، وارفارین را برای بیمار تجویز نمود.

- توصیه فعلی برای کنترل HIT، ادامه درمان با DTI تا رسیدن **به شمارش پلاکتی به بیش از ۱۰۰/۰۰۰ تا ۱۵۰/۰۰۰ است،** سپس وارفارین اضافه می‌شود و به مدت ۵ روز باید همپوشانی داشته باشند. DTI زمانی قطع می‌شود که حداقل به مدت ۲ روز، سطح INR در حد درمانی باقی مانده باشد.
- طول مدت درمان ضد انعقاد با وارفارین در HIT بدون ترومبوز، باید **۴ هفته** و اگر ترومبوز داشت ، ۶-۳ ماه باید باشد.

نکته: وارفارین هرگز نباید **تنها** در درمان HIT بکار رود چون با **کاهش** Pro C **باعث سندرم نکروز پوستی می‌شود.** یک علامت اصلی افت Pro C، **افزایش سریع** INR **به بیش از ۳/۵ است** که در این صورت وارفارین باید قطع شده و Vit k شروع گردد.

نکته: در بیماران با سابقه‌ی HIT که نیازمند عمل جراحی همراه با بای‌پس قلبی- عروقی هستند، می‌توانیم UHF سیستمیک کوتاه مدت بدهیم به شرطی که تست ELISA از جهت Ab، **حداقل از ۱۰۰ روز قبل از تجویز UHF منفی باشد.**

DIC (انعقاد منتشر داخل عروقی)

DIC شایعترین بیماری گروه میکروآنژیوپاتیک آنمیا محسوب می‌شود. که باعث تخریب محیطی پلاکت بدون منشأ ایمنی می‌شود چیزی که در DICدر جدار عروق رسوب می‌کند، **فیبرین** است.

نکته: بیماری‌های آنمی میکروآنژیوپاتیک: در این گروه از بیماری‌ها موادی در جدار عروق رسوب می‌کند که حین عبور RBC از داخل عروق باعث لیز آنها می‌شوند. در همه این بیماری‌ها Hb کاهش و LDH، بیلی‌روبین و درصد Retic افزایش می‌یابد. در حین عبور از عروق برخی از RBC ها تغییر شکل یافته که به آنها Fragmented RBC گفته می‌شود. مثال‌های این دسته شامل DIC، TTP، HUS ، HELLP و اکلامپسی می‌باشد.

علل DIC:

۱- شایعترین علت DIC، Sepsis (عفونت گرم منفی) است (اندوتوکسین باکتری‌های gr^{-}، فاکتور ۱۰ را فعال می‌کند).

۲- هرگاه بخش زیادی از بافت بدن به طور ناگهانی تخریب شود و tissue factor زیادی وارد خون شود مثل: Crush injury، سوختگی، زیر آوار ماندن و رابدومیولیز.

۳– (M_3) AML، آدنوکارسینوما. (چنین بیمارانی با ترومبوفلبیت مهاجر (سندرم تروسو) واندوکاردیت ترومبوتیک (مارانتیک) غیر باکتریال مراجعه می‌کنند)

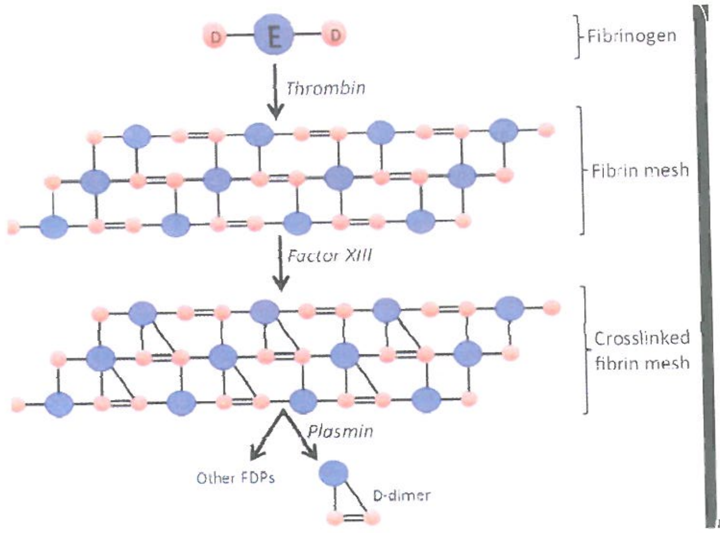
۴– دیسکسیون آئورت، واسکولیت‌ها، آنوریسم آئورت و همانژیوم بزرگ (کازاباخ– مریت)

۵– سم مار، انفوزیون فاکتورهای فعال شده

مکانیسم: این عوامل باعث آزاد شدن TF می‌شوند و TF فاکتور ۱۰ را فعال می‌کند و لخته در سرتاسر بدن تشکیل می‌شود به طور همزمان Tissue plasminogen هم فعال می‌شود و پلاسمین لخته ساخته شده را از بین می‌برد پس فاکتورهای انعقادی در بدن مصرف می‌شوند.

به همین دلیل، نام دیگر DIC، **کواگولوپاتی مصرفی است.**

وقتی لخته از بین می‌رود تکه‌هایی از فیبرین در خون به طور آزاد باقی می‌مانند که به آنها **FDP** یا **FSP** می‌گویند و تکه‌های دوتایی را **D-Dimer** می‌گویند.



در کسی که دچار DIC است، مقدار FDP ($40\mu g/ml<$) و مقدار D-Dimer ($0.5mg/ml<$) بالاست. بالارفتن FDP یافته‌ی غیر اختصاصی است در **مقابل افزایش سطح D- دایمر، اختصاصی‌تر است** و برای تأیید افزایش مشاهده شده در محصولات فیبرین بکار می‌رود.

توجه: در جریان DIC؛ اختلال اولیه، تشکیل لخته است و در نهایت به علت نوعی کواگولوپاتی مصرفی خونریزی بوجود می‌آید. با مصرف مواد و فاکتورهای سیستم انعقادی ، فرد دچار خونریزی بویژه در GI شده و خون از تمام سوراخ‌های بدن و محل‌های رگ‌گیری خارج می‌شود. در این حالت:

PT↑،

PTT↑،

BT↑،

Plt↓ است.

نکته مهم: در DIC **فیبرینوژن خون ، اغلب کم می‌شود ولی می‌تواند تا اواسط** DIC **، نرمال یا حتی کمی بالاتر هم باشد** چون فیبرینوژن جزء Prهای واکنش دهنده‌ی فاز حاد است. بنابراین فقط بر اساس اینکه فیبرینوژن نرمال است، نمی‌توان DIC را رد کرد.

درمان:

۱– اولین و درست ترین کار **درمان عامل زمینه‌ای** است (مثلا اگر علت Sepsis است،آنتی بیوتیک می‌دهیم)

۲– همزمان فاکتورهای انعقادی(FFP) و **کرایوپرسیپیتیت** (برای فیبرینوژن) و **پلاکت** هم می‌دهیم.

۳– روند فعال سازی فاکتورهای انعقادی و پلاکت را قطع کنیم. (ضد انعقاد نمی‌دهیم مگر روند DIC به نفع تشکیل لخته باشد نه خونریزی. مثلا در ترومبوآمبولی حاصل از ترومبوز جداری یا ترومبوفلبیت مهاجر سندرم تروسو. در این مواد، وارفارین جواب نمی‌دهد و عوامل آنتی‌ترومبین و هپارین لازم است)

نکته: در DIC بهتر است سطح پلاکت بالاتر از عدد ۵۰ هزار حفظ شود.

Chronic DIC

تعریف: بیماران PT و PTT طولانی و پلاکت پائین دارند فاکتورهای انعقادی مصرف می‌شوند ولی فقط جزء ترومبوتیک DIC خود را نشان می‌دهد (مثلا ترومبوفلبیت‌های سطحی).

علائم بالینی: از نظر بالینی DIC مزمن با ترومبوفلبیت مهاجر (سندرم تروسو) و یا اندوکاردیت ترمبوتیک غیر باکتریال تظاهر می‌یابد.

اتیولوژی:

از جمله علل DIC مزمن می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. **مصرف پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی** در لخته‌های بزرگ موجود در آنوریسم‌ها، همانژیوم‌ها و ترمبوزهای جداری

۲. **بیماری‌های بدخیم** (اغلب آدنوکارسینوم‌ها و لوسمی پرومیلوسیتیک حاد).

توجه: معمولا DIC مزمن در اثر بدخیمی‌ها ایجاد می‌شود شایعترین، **کانسر معده** است. سایر بدخیمی‌ها: کانسر پانکراس، کولون،....

علت بیماری، تحریک فاکتور ۱۰ به مقدار کم ولی طولانی مدت است.

درمان DIC مزمن، LMWH یا UFH است. **تجویز وارفارین بی‌فایده است.**

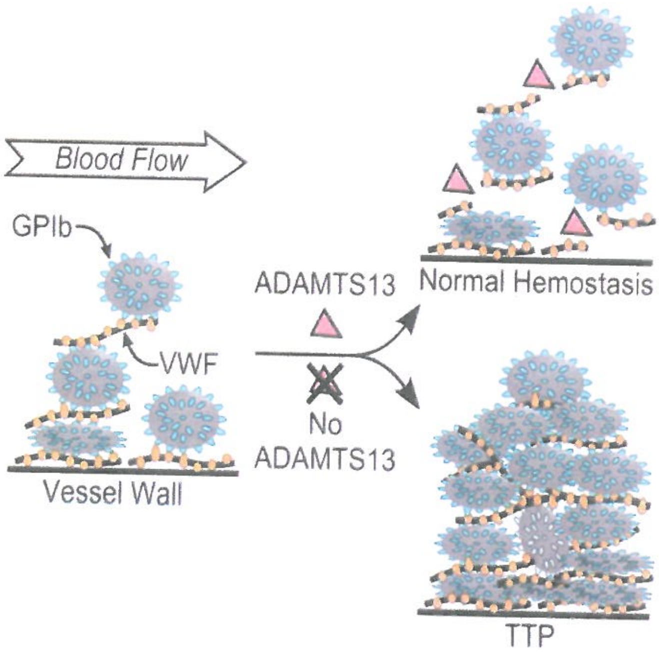
نکته: سه بیماری که **پلاکت پائین، PTT یا PT طولانی به همراه ترومبوز دارند:**

- ✓ HIT
- ✓ APS
- ✓ Chronic DIC

TTP (ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک پورپورا)

علت آن فعال شدن بیش از حد فاکتور vWF است. vWF یک ملکول درشت و شاخه شاخه است. که عمدتاً توسط سلول‌های اندوتلیال و مقدار کمی توسط سلولهای پلاکتی ترشح می‌شود.

برای فعال شدن vWF باید شاخه‌ها قطع شوند تا عملکرد پیدا کند. آنزیمی که باعث قطع این شاخه‌ها می‌شود آنزیمی است به نام ADAMS-13.



در مواردی که این آنزیم وجود ندارد (**مادرزادی یا سندرم** Upshoe) یا بصورت اکتسابی توسط آنتی بادی مهار شده است (**HIV، حاملگی، مصرف میتومایسین C**) **vWF درشت روی اندوتلیوم رسوب می‌کند پس از آن پلاکت به vWF می‌چسبد و بقیه مراحل شبیه DIC است.** رگ تنگ، ایسکمی می‌دهد.

پنتاد TTP:

۱- تشنج و سردرد به علت ایسکمی مغز

۲- پلاکت پائین

۳- **آنمی همولیتیک کومبس منفی**

۴- تب به علت بالا رفتن سایتوکاین‌ها

۵- BUN↑ – Cr↑ – فشار خون↑ به علت ایسکمی کلیه

توجه: پنتاد فوق در **کمتر از یک چهارم** بیماران دیده می‌شود.

نکته مهم: در TTP فیبرین نداریم پس Tissue Plasminogen هم فعال نمی‌شود و فاکتورهای انعقادی مصرف نمی‌شوند پس PT و PTT نرمال اند. **BT طولانی است چون پلاکت پائین است.**

توجه: D-Dimer تا حدی بالاست. به علت همولیز Hb پائین دارند (آنمی همولیتیک دارند).

نکته: بدلیل اینکه میکروآنژیوپاتیک همولیتیک آنمیا اتفاق می‌افتد پس در اسمیر خون محیطی **شیستوسیت** دیده می‌شود و LDH هم بدلیل لیز گلبول قرمز، افزایش یافته است.

نکته: علت بسیاری از علائم، **انسداد عروق ریز اعضای مختلف** بخصوص در مغز و کلیه است.

تشخیص: تشخیص TTP **عمدتا بالینی است.**

فرق TTP با DIC:

۱- در TTP: **PT و PTT نرمال است.**

۲- در DIC **خونریزی داریم و در** TTP **ترومبوز داریم (اصلا خونریزی نداریم).**

◆ درمان TTP:

۱- باید vWF خراب را از خون خارج کنیم پس مریض را **پلاسما فرز** می‌کنیم. (درمان انتخابی)

۲- باید به بیمار آدامز ۱۳ داد **پس FFP** می‌دهیم.

۳- غالبا **استروئید و داروهای ضد پلاکت** (آسپیرین و دی‌پیریدامول) همزمان هم میدهیم (ولی فایده اضافی آنها معلوم نیست)

نکته: در افرادی که TTP دارند و پلاکت پائین دارند تا حد امکان پلاکت نمی‌دهیم چون اگر پلاکت بدهیم انسداد را بدتر می‌کند **(TTP: تف تو پلاکت).**

توجه: تزریق پلاکت در TTP منع نسبی دارد، لذا در مواردی که پیش از اقدامات تهاجمی تجویز شده بدون عوارض نامطلوب بوده است

توجه: اساس درمان در TTP: حذف VWF خراب و باز گرداندن فعالیت پروتئاز شکافنده است (یعنی **پلاسما فرزیس** و تجویز FFP است).

نکته: در مواردی که پلاسمافرز با شکست مواجه شود یا هنگامی که عود اولیه رخ دهد، درمان تضعیف ایمنی با CD20 (ریتوکسی ماب) می‌تواند موفقیت آمیز باشد.

HUS (همولیتیک اورمیک سندرم)

در HUS رسوب vwF در عروق کلیوی و هایپرتروفی اندوتلیوم عروق کلیوی رخ می‌دهد.

فرم **خفیف تری** از TTP وجود دارد به نام HUS که در بچه‌ها به دنبال اسهال‌های خونی (به دنبال عفونت با E-Coli و سم ناشی از آن به نام شیگاتوکسین) ایجاد می‌شود.

تفاوتهای HUS با TTP:

۱- **در HUS علائم عصبی وجود ندارد چون عروق مغز را درگیر نمی‌کند.**

۲- **در HUS مقدار شیستوسیت کمتر است.**

۳- **در HUS احتمال بالا بودن BUNoCr نسبت به TTP بیشتر است.**

۴- **آنمی و ترومبوسیتوپنی در HUS خفیف‌تر است.**

توجه: این بیماری با نقصان فعالیت پروتئاز شکافنده vwF همراه است و باعث فعال شدن موضعی ترومبین می‌شود.

درمان:

۱- اگر Cr بالا باشد: دیالیز نگهدارنده تا فانکشن کلیه برگردد. (درمان انتخابی)

۲- پلاسمافرز + تزریق FFP (نسبت به TTP در HUS کمتر موثر است)

ترومبوسیتوپنی دوران حاملگی (Gestational T)

شایعترین علت **ترومبوسیتوپنی خفیف در حاملگی،** نوع Dilutional است. معمولا به علت افزایش مقدار حجم پلاسما مختصری تعداد پلاکت کم می‌شود. معمولا تعداد پلاکت‌ها **بین ۱۰۰تا۱۵۰ هزار است** و در اواخر حاملگی دیده می‌شود.

PIT (Pregnancy induced thrombocytopenia)

در ترومبوسیتوپنی **ناشی از فشار خون حاملگی**، پلاکت می‌تواند به زیر ۱۰۰ هزار برسد (۶۰/۰۰۰-۱۰۰/۰۰۰) که معمولا علت آن، **تخریب اتوایمیون پلاکت است.**

طیف فشار خون حاملگی عبارتست از: فشار خون حاملگی + پروتئینوری و اختلال کار کلیه (پره‌اکلامپسی) یا ادم مغز و تشنج (اکلامپسی)

توجه: معمولا در اواخر **سه ماهه سوم** ایجاد می‌شود. سیر بیماری خوش خیم است و بعد از زایمان و خروج جفت بدون ایجاد عارضه خوب می‌شود.

توجه: موارد دیگری که در حاملگی افت پلاکت ایجاد می‌کند عبارتند از: سندرم HELLP و TTP که با وضع حمل بیمار بهبود می‌یابند.

تعریف سندرم HELLP: این سندرم با همولیز + افزایش آنزیم کبدی+ شمارش پلاکتی پایین طی حاملگی خود را نشان می‌دهد.

توجه: شاید ترومبوسیتوپنی PIT و HELLP به وسیله متابولیسم مختل پروستاگلاندین عروقی ایجاد شود که باعث **مصرف پلاکت و واسکولوپاتی و انسداد عروق ریز می‌شدند.**

نکته: این اختلالات با زایمان (خروج جفت و جنین) بر طرف می‌شوند. **هر گاه پس از زایمان ترمبوسیتوپنی بر طرف نشد، فرآیندهای دیگری مثل TTP و ITP باید در تشخیص افتراقی باشد.**

درمان: برای درمان PIT که بعد از زایمان باقی مانده است، می‌توان به خوبی از **پلاسما فرزیس و تجویز IVIG کمک گرفت** اما معمولا پس از زایمان بیماری بهبود می‌یابد.

اثر مصرف دارو در عملکرد پلاکت

آسپیرین و سایر NSAIDها ترشح و تجمع پلاکت‌ها را مختل می‌کنند.

NSAIDها به غیر از آسپیرین به صورت برگشت پذیر COX را مهار و از تولید ترومبوکسان A2 جلوگیری می‌کنند (عملکرد پلاکت ، از ۴۸ تا ۲۴ ساعت پس از قطع دارو به حالت اول بر می‌گردد) ولی آسپیرین آنزیم را به صورت برگشت ناپذیر مهار می‌کند.

بنابراین تمام پلاکت‌هایی که درزمان مصرف آسپیرین در خون وجود دارند با مصرف آسپیرین عملکردشان مختل می‌شود، ولی از آنجایی که هر روز پلاکت‌های جدید ساخته می‌شوند، بیمار باید هر روز آسپیرین مصرف کند.

در بیمارانی که آسپیرین مصرف می کنند باید ۶-۴ روز قبل از جراحی الکتیو آسپیرین قطع شود ولی اگر بیمار قصد انجام جراحی اورژانس داشته باشد باید پلاکت تزریق گردد.

مصرف آسپیرین، BT را طولانی می‌کندولی معمولا باعث خونریزی نمی‌شود. شاید پتشی در سطح پوست یا خونریزی خفیف در سطح مخاط ایجاد کند.

نکته: مهار کننده‌های گیرنده ADP روی پلاکت مثل کلوپیدوگرل یا Prusugrel مثل آسپیرین عملکرد پلاکت را مهار می‌کنند. درمان خونریزی ناشی از این دسته داروها و آسپرین ۱- قطع دارو ۲- تزریق DDAVP ۳- اگر کنترل نشد تزریق ۶-۴ واحد پلاکت لازم است.

درمان: هر گاه فردی در اثر مصرف آسپیرین دچار خونریزی قابل توجه شود باید به او پلاکت (۶-۴ واحد) تزریق کرد.

تجویز DDAVP هم تا حدی در درمان خونریزی ناشی از مصرف آسپیرین موثر است (DDAVP باعث ترشح فاکتور فون ویلبراند می‌شود).

دیس فانکشن پلاکتی ناشی از اورمی

شایعترین علت خونریزی در افرادی که CRF دارند **اشکال در چسبیدن پلاکت به جدار رگ ناشی از تجمع یک سری پروتئین‌ها در خون است که مهمترین آن، GSA** می‌باشد.

GSA، NO را در سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد. هر دو ماده عملکرد پلاکت را مهار می‌کنند. می‌تواند Aggregation پلاکتی را نیز مختل کند.

درمان: برای حفظ عملکرد پلاکت‌ها، معمولا **کنترل نارسایی کلیه با دیالیز و بالا نگاه داشتن هماتوکریت**، کافی است.

(**توضیح:** سلول‌های بزرگتر در محور جریان خون و سلول‌های کوچکتر در حاشیه جریان خون حرکت می‌کنند وقتی بیمار آنمیک است به دلیل نبودن RBCها پلاکت‌ها از محیط به مرکز جریان خون می‌آیند وکمتر با جدار در تماسند. با تزریق Packed cell سلول‌های RBC وسط جریان خون را اشغال کرده پلاکت‌ها را به حاشیه می‌رانند. به این ترتیب پلاکت‌ها می‌توانند در کنترل خونریزی موثرتر عمل کنند.)

برای درمان در دیس فانکشن پلاکتی اورمیک موارد زیر کاربرد دارد:

۱- استفاده از DDAVP که باعث افزایش ترشح vWF می‌شود.
۲- کرایو پرسیپیتیت (چون vWF دارد)
۳- استروژن کونژوگه (که باعث سفتی جدار رگ می‌شود)
۴- تزریق پلاکت (در خونریزی‌های شدید)
۵- تجویز Packed cell

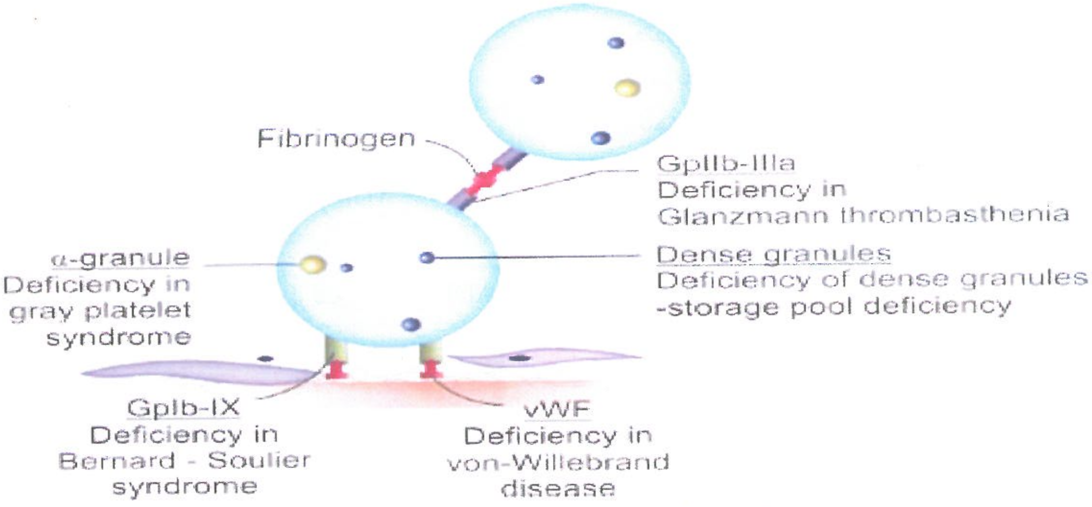
توجه: FFP نمی‌دهیم چون اینها معمولا حجم خون بالا و فشار خون بالا دارند.

نکته: استفاده از DDAVP و کرایو در درمان کوتاه مدت اختلال پلاکتی و استروژن کونژوگه در درمان دراز مدت آن بکار می‌رود.

نکته: تزریق پلاکت فقط در نارسایی کلیه که دچار خونریزی مهلک شده است، سودمند است، اما این **اقدام کوتاه اثر** است زیرا پلاکت تزریق شده، به سرعت دچار اختلال اورمیک می‌شود.

اختلالات مادرزادی عملکرد پلاکت‌ها

◆ سندرم برنالد سولیر:



Functional disorders of platelet

بیماری مادرزادی است که به **علت کمبود گلیکوپروتئین GPIb/IX (گیرنده‌ی اصلی vWF) است.**

علائم بالینی: مشکل از دوران کودکی مشخص می‌شود و به صورت خونریزیهای خفیف تا متوسط است. مثلا بعد از افتادن ناف، از محل آن تا مدت زمان طولانی خونریزی ادامه دارد.

در موارد خفیف شاید هیچ علامتی تا دوران بزرگسالی نداشته باشند.

ویژگی‌های برنالد سولیر:

۱- خونریزیهای **خفیف تا متوسط** سطحی

۲- BT طولانی

۳- پلاکتهای **درشت** و **بزرگ**

۴- تا حدی ترومبوسیتوپنی **خفیف** (معمولا >۱۰۰/۰۰۰)

۵- عدم تجمع پلاکتی در پاسخ به ریستوستین علی‌رغم طبیعی بودن vWF

نکته: تشخیص افتراقی BT بسیار طولانی عبارتند از:

a) سندرم برنالدسولیر

b) ترومبو آستنی گلنزمن (ترومبوسیتوپنی گلنزمن)

c) مصرف آسپیرین

نکته: جهت تعیین اشکال در aggregation یا adhesion پلاکت دو تست داریم:

۱- **تست ریستوستین:** اشکال در adhesion را بررسی می‌کند.

۲- **بررسی پاسخ به ADP، آدنوزین و ترومبوکسان A_2:** اشکال در Aggregation را می‌سنجد (تست RIPA).

در سندرم برنارد سولیر به دلیل اشکال در GPIb اشکال در adhesion وجود دارد. پس اگر آدنوزین و ADP بدهیم پلاکت‌ها به جدار رگ می‌چسبند. ولی اگر ریستوستین کوفاکتور بدهیم تجمع پیدا نمی‌کنند. یعنی aggregation مشکل ندارد ولی adhesion مشکل دارد. **درمان این بیماران تزریق پریودیک پلاکت است.**

◆ ترومبو آستنی گلنزمن:

در این بیماران تولید GP II_b/ III_a (گیرنده‌ی vWF و فیبرینوژن) کاهش یافته و تجمع پلاکتی آنها مختل است.

علائم بالینی: معمولا در دوران کودکی دچار علامت می‌شوند و خونریزی دارند. گاهی شاید تا بزرگسالی هم علامت دار نشوند. Adhesion پلاکتی مشکل ندارد. درمان اینها هم تزریق پلاکت است.

تشخیص: در این بیماران پلاکت‌ها در پاسخ به ریستوستین تجمع پیدا می‌کنند ولی در پاسخ به ADP و آدنوزین تجمع پیدا نمی‌کنند.

نکته: در **هر دو اختلال** سندرم برنارد–سولیر و ترومبوآستنی گلانزمن، **تزریق پلاکت، باعث بهبودی خونریزی می‌شود.** به هر حال، به علت خطر بالای آلوایمونیزاسیون در صورت تزریق‌های مکرر پلاکت، این درمان باید با دقت و فقط در موارد ضروری به کار رود.

داروهایی که adhesion یا aggr را مهار می‌کنند:

۱- **آبسیکسیماب، tirofiban ،Eptifibatide، xilomedagatran** ← مهار GPIIb/IIIa (شبیه گلانزمن)

۲- **Plavix (کلوپیدوگرل)، تیکلوپیدین** ← مهار ADP

۳- **آسپرین** ← مهار تولید ترومبوکسان A2

۴- **دی پیریدامول** ← مهار فسفودی استراز و در نتیجه کاهش ADP

داروهایی که بر عملکرد پلاکت تأثیر می‌گذارند
مهارگرهای قدرتمند
- آبسیکسی ماب (و سایر ترکیبات ضد-GpIIb/IIIa یا ضد-RGD)
- آسپرین (اغلب در داروهای OTC موجود است)
- کلوپیدوگرل/ تیکلوپیدین (مسدود کننده‌های گیرنده‌ی ADP)
- داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی
مهار گرهای متوسط
- آنتی بیوتیک‌ها (پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، نیتروفورانتوئین)
- دکستران
- فیبرینولیتیک‌ها
- هپارین
- هتاستارچ
مهارگرهای ضعیف
- الکل
- نیتروگلیسرین
- نیتروپروساید

سایر بیماری‌های ارثی گرانولی پلاکت که در آنها function پلاکت مختل است:

- **سندرم هرمانسکی– پودلاک:** ویژگی‌های آن عبارتند از:
  - آلبنیسم چشمی– پوستی
  - ترومبوسیتوپنی خفیف
  - اختلال در گرانول‌های پلاکتی و گرانولوسیتی
  - خونریزی‌های شدید طی اعمال جراحی

- **سندرم چدیاک هیگاشی:** ویژگی‌های این سندرم عبارتند از:
  - آلبنیسم نسبی
  - اختلال در aggregation پلاکتی (Secration مختل است) و خونریزی خفیف
  - نوتروپنی و ابتلا به عفونت‌های پیوژن مکرر

- **سندرم پلاکت خاکستری (gray plt):** مشخصات آن عبارتند از:
  - مشخصا در اسمیر خون محیطی، پلاکت‌ها بی‌رنگ یا خاکستری و فاقد رنگ پذیری طبیعی هستند
  - فقدان گرانولرهای آلفا
  - خونریزی خفیف
  - کاهش پاسخ تجمع پلاکتی در پاسخ به اپی‌نفرین، ADP و کلاژن

ترومبوسیتوپنی ترقیقی (Dilutional)

رقیق شدن خون یک علت دیگر کاهش پلاکت است که معمولا پس از تروما **و در نتیجه انفوزیون حجم‌های وسیعی از محلول‌های داخل وریدی و FFP ایجاد می‌شود.**

همچنین رقیق شدن خون می‌تواند در حین یا بلافاصله **پس از بای‌پس قلبی ریوی رخ دهد** (به علت افزودن اجزاء گردشی از راه مدار خارج بدن به سیستم گردش خون بدن، خون به طور قابل ملاحظه‌ای رقیق می‌شود)

همچنین **پلاکت‌هایی** که در معرض مدار بای‌پس قلبی عروقی قرار گرفته‌اند به علت از دست دادن گیرنده‌های غشایی، **به طور موقت غیر فعال می‌شوند،** این نقص می‌تواند خفیف و گذرا باشد. اما گاهی شدید است و باعث خونریزی وابسته به پلاکت می‌شود.

پس از پایان بای‌پس یا وقتی که ترومای حاد برطرف شد، **تعداد پلاکت‌ها طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت، به حالت اول باز می‌گردد،** با این حال، برای درمان خونریزی‌های شدید این بیماران ممکن است تزریق پلاکت ضرورت پیدا کند.

نکته: در بیماران ترومایی، تزریق پلاکت بیشترین سود را زمانی دارد که با **نسبت‌های مساوی و یا حتی بالاتر از RBC و FFP ترنسفوزیون شود.**

ترانسفوزیون پلاکت



فصل ۱۵

۱) ترانسفوزیون پروفیلاکتیک Plt در بیماران فاقد خونریزی

۱- بیمارانی که **بدنبال شیمی درمانی** به شدت ترومبوسیتوپنیک می‌شوند، **هنگامی که پلاکت آنها کمتر از 10000/mcL بشود،** جهت جلوگیری از خونریزی خودبخودی تحت ترانسفوزیون Plt قرار می‌گیرند

این وضعیت، آستانه‌ای بی‌خطر و مناسب برای شروع پلاکت در بیماران بدون عارضه، بدون تب، سپسیس یا خونریزی GI است. این آستانه (10000/mcL) میزان دفعات انتقال پلاکتی را نیز کاهش می‌دهد.

۲- در صورت وجود **وضعیت‌های پیچیده و زمانی که بیمار به صورت سرپایی** مورد درمان قرار می‌گیرد، ترانسفوزیون پلاکت زمانی که شمارش **پلاکتی کمتر از 20000/mcL است،** باید انجام شود

۳- در بیمارانی که **تحت اعمال تهاجمی مثل مداخلات جراحی** قرار می‌گیرند، باید هنگامی که شمارش کمتر از 50000/mcL است، ترانسفوزیون پلاکت انجام شود. مقادیر پلاکتی بالاتر در جراحیهای افتالموژیک یا نورولوژیک (مقادیر بیش از 100000/mcL) توصیه می‌شود.

نکته: در خانم های باردار که قصد زایمان دارند، در زایمان NVD باید plt را به ۷۰/۰۰۰ برسانیم وی در C/S باید پلاکت به ۸۰/۰۰۰ برسد.

۲) انفوزیون PLT در بیماران دچار خونریزی حاد

- **هدف، شمارش پلاکتی بیش از 50000/mcL، در اکثر موارد خونریزی حاد است،** (مقادیر بالاتر از 100000/mcL در موارد خونریزی نورولوژیک، ضرورت پیدا می‌کند)
- بیماران دچار خونریزی جدی که داروی ضد پلاکتی مثل آسپیرین دریافت کرده‌اند، ممکن است از **ترانسفوزیون پلاکتی،** صرفنظر از میزان پایه پلاکتی سود ببرند.

- معمولا در بیماران ترومایی، احیاء با حجم‌های وسیع مایعات، **باعث کاهش شمارش پلاکتی به کمتر از ۵۰٪ میزان پایه شده** و کواگولوپاتی ترقیقی ایجاد می‌کند. در این موارد شمارش مکرر سطح پلاکت و **ترانسفوزیون آزادانه پلاکت** جهت حفظ هموستاز طبیعی لازم است.

◆ فرآورده‌های پلاکتی:

۱- **کنسانتره پلاکت** که هر واحد آن، شمارش پلاکت را ۱۰/۰۰۰ بالا می‌برد. Random donor

۲- **پلاکت جمع‌بندی شده (Pooled platlets)** که **شامل ۴ تا ۶ واحد کنسانتره پلاکتی** است (به صورت یک دوز بالای ترکیب شده). در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی بدون عارضه هر واحد کنسانتره پلاکتی شمارش پلاکت را حدود 10000/mcL افزایش می‌دهد، بنابراین ۶ واحد جمع‌بندی شده پلاکتی انتظار می‌رود که افزایش شمارش پلاکت به حدود 30000 /mcL تا 60000 را ایجاد کند.

۳- **واحد پلاکت آفرزیس** : تقریبا معادل ۶ واحد Random donor است و معادل همان single donor است و تخمین زده می‌شود که در بیماران بدون عارضه، شمارش پلاکتی را به حدود 50000/mcL برساند.

نارسایی انتقال پلاکتی و مقاومت پلاکتی

بسیاری از وضعیت‌های زمینه‌ای می‌توانند اثر ترانسفوزیون پلاکت را به شدت محدود کنند که به **عنوان مقاومت پلاکتی** شناخته می‌شود و این موارد شامل **تب، سپسیس، اسپلنومگالی و DIC** می‌باشد.

این وضعیت‌ها عموما میزان بقای پلاکت‌های انتقالی را کاهش می‌دهند ولی در هر صورت انفوزیون پلاکت **موجب بهبودی فوری پلاکتی می‌شوند.** (بنابراین بیماران مبتلا به تب، ممکن است ، یک ساعت پس از ترانسفوزیون، افزایش اولیه‌ای در شمارش پلاکت داشته باشند ولی کاهش بعدی با شدت بیشتر از میزان قابل انتظار دیده خواهد شد).

در بیماران با این نوع مقاومت پلاکتی، **برطرف کردن بیماری زمینه‌ای**، اغلب موجب می‌شود ترانسفوزیون پلاکتی موثرتر باشد.

مقاومت پلاکتی، همچنین می‌تواند براثر مکانیسم ایمنی باشد (آلوایمیونیزاسیون).

در بیماران آلوایمیون، شمارش پلاکت یک ساعت پس از ترانسفوزیون هیچ تغییری نسبت به میزان پایه قبل از ترانسفوزیون نشان نمی‌دهند. در درمان سرکوب ایمنی نمی‌تواند موجب کاهش آنتی‌بادی‌های پلاکتی شود. **اولین مرحله در کنترل ترانسفوزیون بیماران آلوایمیون، تهیه پلاکت‌های ABO سازگار با آنتی‌ژن است.**

اگر این مرحله قادر به ایجاد افزایش شمارش پلاکتی نباشد، **قدم دوم پلاکت‌های سازگار کراس مچ شده** که فاقد آنتی‌ژن‌های هدف برای آلوآنتی‌بادی هستند، می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

اگر پلاکت‌های سازگار کراس مچ شده نتوانند موجب بهبودی شوند، **در قدم آخر** باید پلاکت‌هایی که با سیستم HLA گیرنده منطبق باشند تجویز شوند تا از Ab های ضد HLA گریز کنند.

بیماری فون ویلبراند

بیماری فون ویلبراند شایعترین بیماری خونریزی دهنده در دنیا است. فاکتور فون ویلبراند یک پروتئین بسیار درشت و بزرگ است، بخش اعظم آن از **سلول‌های اندوتلیال و خود پلاکتها** ترشح می‌شود و به مقدار خیلی کم از کبد. این مولکول به صورت مولتی مر (شاخه شاخه) می‌باشد.

خصوصیت **چسبندگی بسیار زیاد به پلاکت** دارد و برای اینکه کاربردی‌تر شود به آنزیمی نیاز دارد **به نام آدامز ۱۳** تا این شاخه‌ها را کوچکتر کند. اگر این آنزیم هم نباشد عملکرد دارد ولی غیر قابل کنترل است.

توجه: کوتاهترین نیمه عمر در فاکتورهای انعقادی، **فاکتور ۷ می‌باشد** و طولانی ترین نیمه عمر مربوط به **فاکتور ۱۳ می‌باشد** که حدود ۲ هفته است.

عملکرد فاکتور فون ویلبراند:

۱- واسطه برای چسبیدن پلاکت به جدار رگ می باشد (چسب پلاکتی) (vWF پائین ⇐ ↑ BT و خونریزی مخاطی)

۲- به عنوان Protein حامل و محافظ برای فاکتور ۸ می باشد.

اگر vWF نباشد نیمه عمر فاکتور ۸ به زیر ۱ ساعت می‌رسد و به سرعت از کلیه دفع می‌شود (نیمه عمر نرمال ۱۲–۸ ساعت است) ⇐ ↓ سطح فاکتور ۸ و طولانی شدن PTT

بیماری فون ویلبراند چند تیپ دارد:

A. تیپ 1 فون ویلبراند

شایعترین نوع vWD است. به صورت توارث AD به ارث می‌رسد. ابتلای پسر و دختر مساوی است.

در بیماران مبتلا کاهش کمّی خفیف تا متوسط تمام مولتی مرهای vWF وجود دارد.

علایم: بیماران اغلب خونریزی خفیف تا متوسط دارند که غالباً به دنبال دندان کشیدن یا ختنه و زایمان و اعمال جراحی ایجاد می شود.

در آزمایشات پلاکت نرمال دارند. PT نرمال است و BT و PTT طولانی است.

فعالیت Rcof (ریستوستین کوفاکتور) نیز مختل است که نشان دهنده‌ی عملکرد adhesion می‌باشد.

- **Rcof:** در این تست پلاسمای فردی که مشکوک به بیماری vWB می‌باشد را گرفته (FFP) و درون لوله‌ی آزمایش وارد می‌کنیم سپس پلاکت‌های نرمال را از یک فرد سالم گرفته و به همراه فاکتوری بنام ریستوستین، به پلاسمای فرد مذکور اضافه می‌کنیم (ریستوستین باعث فعال شدن فاکتور vWB می‌شود)
اگر پلاکت‌ها به دیواره‌ی لوله‌ی آزمایش بچسبند یعنی فاکتور vWB در پلاسمای فرد مذکور نرمال می‌باشد (ریستوستین فاکتور vWB را فعال کرده و توانسته پلاکت‌های سالم را به دیواره‌ی لوله‌ی آزمایش بچسباند).

تست Rcof برای بررسی مرحله‌ی adhesion بکار می‌رود.

توجه: در افرادی که مبتلا به vWB نوع یک می‌باشند این تست مختل است زیرا این افراد دارای کمبود فاکتور vWB می‌باشند.

- **RIPA (تجمع پلاکتی ناشی از ریستوستین):**
در این تست پلاسما را از فردی که مشکوک به بیماری VWB می‌باشد را گرفته، ولی پلاکت‌ها را از خون فرد مذکور می‌گیریم. ابتدا تست Rcof را جهت اثبات سالم بودن مرحله‌ی adhesion انجام می‌دهیم و سپس پلاکت‌های خود فرد را به همراه ریستوستین به پلاسمای در درون لوله‌ی آزمایش اضافه می‌کنیم. اگر تست Rcof در این فرد نرمال بود ولی تست RIPA مختل شد یعنی اختلال در پلاکت‌های خود فرد می‌باشد.

در VWB نوع یک ، تست Rcof و RIPA مختل می‌باشد (به دلیل کمبود فاکتور VWB) .

درمان: در موارد خفیف بیماری، DDAVP می دهیم که باعث ترشح vWF از سلولهای اندوتلیال می‌شود در نتیجه سطح پلاسمایی آنتی ژن vWF، Rcof و فاکتور ۸ بالا می‌رود.

توجه: یک عارضه DDAVP، **تاکی فیلاکسی** است یعنی در استفاده مکرر فرد مقاوم می شود و باید دوزهای بالاتر بدهیم. پس بهتر است فقط در مواقع لزوم استفاده شود. عارضه‌ی دیگر آن هایپوناترمی است.

در اعمال جراحی و خونریزی شدید و کسانی که می خواهند به طور مکرر از DDAVP استفاده کنند بهتر است از کنسانتره vWF استفاده شود به نام Humate-P (هم فاکتور ۸ و هم فاکتور فون ویلبراند دارد). نام دیگر آن Alfanat است.

نکته: اگر خانم مبتلا بیماری فون ویلبراند تیپ ۱ حامله شود علائم او خوب می‌شود چون در دوران حاملگی در اثر **استروژن** سطح فاکتور ۸ و vWF زیاد می‌شود و موقع زایمان عوارض خونریزی دهنده ندارند.

پس هر دو نوع زایمان NVD و سزارین را می تواند انجام دهد.

B. تیپ ۲ بیماری فون ویلبراند

انواع مختلف دارد (در تمام انواع، فاکتور vWB از نظر کمی نرمال است ولی از نظر کیفی مشکل دارد)

۱) فون ویلبراند نوع 2A: مقدار vWF مونومر در خون طبیعی است ولی **فقدان نسبی مولتی مرهای درشت و متوسط** vWF وجود دارد. به همین دلیل در این نوع میزان عملکرد پلاکتی درحد متوسطی کاهش یافته است.

تمام علائم تیپ یک را دارند (BT↑ – Rcof مختل – PTT طولانی). تفاوت فون ویلبراند نوع 2A با فون ویلبراند نوع ۱ آن است که در اولی سطح vWF نرمال است ولی در دومی سطح vWF کاهش یافته است.

همچنین در بیماری vWF تیپ 2A، فعالیت کوفاکتور ریستوستین در مقایسه با فعالیت vWF به شکل نامتناسبی کاهش نشان می‌دهد.

درمان: معمولاً بهتر است از کنسانتره فون ویلبراند استفاده شود (به DDAVP به مقدار کم جواب می‌دهد).

۲) فون ویلبراند نوع 2B: در این نوع مولکول **غیر طبیعی vWF به شدت به پلاکتها تمایل دارد پس پلاکت‌ها را به جدار رگ می‌چسباند و نتیجه آن ترومبوسیتوپنی است.**

پس: تنها نوع vWD است که **مقدار پلاکت در آن کم** است.

نکته: در این بیماری **افزایش غیر طبیعی آگلوتیناسیون پلاکتی** در پاسخ به دوز پایین ریستوستین دیده می‌شود. **پس تنها موردی که RIPA سریعتر شده است 2B می‌باشد.**

PTT نیز طولانی است چون بیشتر vWF به پلاکت چسبیده و میزان کمتری از فاکتور ۸ محافظت می کند. البته ممکن است نرمال هم باشد.

درمان: به هیچ عنوان نباید به آنها DDAVP تزریق کنیم (کنترا اندیکاسیون دارد چون باعث آزادسازی vWF معیوب می گردد و موجب ترومبوسیتوپنی می‌شود). **درمان**، تزریق vWF سالم کنسانتره (Humate) است.

۳) فون ویلبراند نوع 2M: حالتی است که تمایل فاکتور فون ویلبراند به پلاکت کم است. ولی فاکتور ۸ مشکل ندارد (مولتی مرهای درشت وجود دارند). **پس PTT نرمال است.** RIPA **مختل و BT طولانی است.**

درمان: می‌توان در تعدادی از DDAVP استفاده کرد ولی غالباً بهترین روش درمان تزریق vWF است.

۴) فون ویلبراند نوع 2N: در این حالت vWF غیر طبیعی به فاکتور ۸ تمایل اتصالی کم دارد ولی به پلاکت تمایل طبیعی دارد پس BT **نرمال** است.

توجه: علائم شبیه هموفیلی تیپ A است و تفاوتهایشان شامل موارد زیر است:

- هموفیلی A وابسته به جنس است و پسرها بیشتر به آن مبتلا می‌شوند ولی در vWD نوع 2N، جنس مونث نیز درگیر می‌شود.
- تزریق فاکتور ۸ در نوع 2N، PTT را نرمال نمی‌کند.
- در **اینها فقط PTT طولانی است و BT نرمال است.**

درمان: در این افراد **کنسانتره فاکتور ۸ فایده ندارد** و PTT را نرمال نمی‌کند و فقط برای درمان **باید فاکتور فون ویلبراند بدهیم.**

C. تیپ ۳ فون ویلبراند

نادرترین نوع vWD است که حاصل ترکیب ۲ آلل ناهنجار می‌باشد.

در این نوع سطح vWF, Rcof به شدت پایین است (نقصان کامل vWF).

معمولاً در همان دوران کودکی علامتدار می شوند و خونریزی شدید دارند. نمای شبیه هموفیلی دارند (سفال هماتوم و...).

درمان:

۱- فقط نیاز به تزریق vWF کنسانتره دارند.

۲- به تزریق DDAVP پاسخ نمی‌دهند.

D . فون ویلبراند اکتسابی

تعریف: فرم اکتسابی بیماری فون ویلبراند به علت پاکسازی ناهنجار مولتی‌مرهای درشت‌تر vwF ایجاد می‌شود و عمدتا با گاماپاتی منوکلونال، مالتیپل میلوما، بیماری‌های بدخیم و میلوپرولیفراتیو که مشخصه‌ی آنها ترومبوسیتوز است، همراه می‌باشد.

تنگی دریچه آئورت شدید نیز می‌تواند چنین اختلالی ایجاد کند.

مکانیسم: معمولاً در کسانی که حجم تومور در آنها زیاد است، پروتئین vWF به سطح سلول‌های تومور می‌چسبد پس غلظت آن کم می‌شود.

علایم شبیه تیپ 2A دارند (مولتی مر درشت کم می‌شود)

درمان:

۱- بهترین درمان، درمان بیماری زمینه‌ای است.

۲- یکی از راههای درمان اینها تجویز IVIG است که مانع چسبیدن vWF به جدار تومور می شود.

۳- در بیماری vwF اکتسابی در زمینه تنگی شدید آئورت (AS) با جراحی ترمیمی موفق، بیماری خونی هم اصلاح می‌شود.

اختلالات فیبرینوژن

فیبرینوژن در مرحله نهایی آبشار انعقادی برای **تشکیل لخته فیبرینی** وارد عمل می شود. همچنین فیبرینوژن، به عنوان لیگاند پل زننده برای گیرنده IIIa / IIb بین پلاکت‌ها در نواحی آسیب عروقی عمل می‌کند.

◆ هیپوفیبرینوژنمی:

شایعترین بیماری فیبرینوژن کمبود آن است که اغلب اکتسابی است.

شایعترین علت هیپوفیبرینوژنمی، DIC است.

بیماری‌های کبدی یکی دیگر از علل هیپوفیبرینوژنمی است که در آن با کاهش فیبرینوژن ریسک خونریزی بالا می‌رود.

T.T (زمان ترومبین): برای تشخیص سطح خونی پایین یا عملکرد غیر طبیعی فیبرینوژن بکار می‌رود.

مواردی که باعث طولانی شدن T.T می‌شوند عبارتند از:

- DIC
- **مصرف هپارین**
- **هیپوفیبرینوژنمی مادرزادی**
- **دیس فیبرینوژنمی (عملکرد فیبرینوژن مختل است)**

نکته: چون فیبرینوژن در مسیر مشترک خارجی و داخلی انعقاد قرار دارد، اختلال آن باعث افزایش PT و PTT هم می شود ولی T.T اختصاصی تر است.

نکته: برای درمان از کرایو استفاده می‌شود.

◆ دیس فیبرینوژنمی:

دیس فیبرینوژنمی یعنی وجود نوعی پروتئین فیبرینوژن غیر طبیعی با عملکرد غیر طبیعی که اغلب یک بیماری اکتسابی است. فیبرینوژن در کبد ساخته می‌شود.

پس شایعترین علت آن اختلالات مزمن کبدی است (هپاتیت مزمن، سیروز) در این اختلالات سطح فیبرینوژن نرمال است اما عملکرد آن مختل است.

اغلب باعث خونریزی می‌شود ولی گاهی اوقات ممکن است با ایجاد ترومبوز و لخته همراه باشد.

درمان: در دیس فیبرینوژنمی و آفیبرینوژنمی درمان شامل **تزریق کرایو یا FFP است** (چون حجم کرایو کمتر است و بیشترین میزان فیبرینوژن را داراست، ارجح می‌باشد).

نکته: هپارین باعث افزایش T.T می شود، پس از Reptilase Time (زمان رپتیلاز) که به هپارین حساس نیست برای حذف اثر آن در آلودگی احتمالی نمونه با هپارین استفاده می‌شود.

در فردی که TT طولانی دارد تست رپتیلاز انجام می‌شود (جهت رد مصرف هپارین در افزایش تست TT).

نکته: هپارین ترومبین را مهار می‌کند و آنزیم رپتیلاز اثری همانند ترومبین دارد.

در فردی که TT طولانی دارد، اگر در صورت انجام تست رپتیلاز، TT Test فرد، نرمال شود، علت افزایش زمان تست TT، **هپارین می‌باشد و فیبرینوژن فرد نرمال می‌باشد.** یعنی در این حالت فرد که به علت مصرف هپارین اختلال در عملکرد ترومبین را داشته ، آنزیم رپتیلاز مستقل از ترومبین عمل کرده و فیبرینوژن را به فیبرین

تبدیل کرده است. اگر TT test با انجام تست رپتیلاز نرمال نشد، اشکال در فیبرینوژن است.

هموفیلی‌ها

ژن کمبود فاکتورهای VIII (هموفیلی A) کمبود فاکتور IX (هموفیلی B) هر دو روی کروموزوم X قرار دارند. هموفیلی A، ۸۰٪ موارد را شامل می‌شود و در ۵۰٪ موارد، هموفیلی A از نوع Sever است. این بیماری بعد از بیماری فون ویلبراند شایع‌ترین نقایص فاکتورهای انعقادی هستند.

◆ ژنتیک:

هموفیلی A: در نتیجه اینورسیون بخش اصلی ژن است که در نتیجه آن فعالیت ژن بطور کامل از دست می‌رود و سطح فاکتور VIII کاهش می یابد.

هموفیلی B: بیشتر بیماران مبتلا به این نوع، جهش‌هایی در ژن دارند که در نتیجه آن انواع غیر طبیعی فاکتور IX که فاقد فعالیت هستند، تولید می‌شود.

هموفیلی C: در اثر اختلال در عملکرد **فاکتور** XI است (از نظر توارث AR می‌باشد)

✪ **توجه**: هر دو نوع A, B انتقال Xlinked دارند پس (**زنان حامل، بدون علامت** هستند. اصولا بیماری در مردان دیده می‌شود، در فرد مبتلا مادر ناقل است ولی نیمی از دایی‌ها به همان نوع هموفیلی دچار هستند. ۳۰٪ بیماران فاقد سابقه‌ی خانوادگی هستند

طبقه‌بندی:

هموفیلی A، B را بر اساس سطح فاکتور به سه دسته تقسیم می‌کند:

- سطح فاکتور کمتر از یک درصد ← **هموفیلی شدید (Sever)**
- سطح فاکتور بین یک تا پنج درصد ← **هموفیلی متوسط (moderate)**
- سطح فاکتور بیش از پنج درصد (۳۰-۶٪) ← **هموفیلی خفیف mild**

نکته: سطح نرمال فاکتور بین ۵۰ تا ۱۰۰٪ است.

نکته: اگر سطح فاکتور بالای ۲۵٪ باشد فقط در تست‌های آزمایشگاهی (افزایش PTT) یا به دنبال ترومای سنگین قابل ردیابی است و بیماران علایم بالینی نخواهند داشت.

◆ علایم بالینی:

هموفیلی A، B از نظر بالینی از هم قابل افتراق نیستند.

۱- **انواع شدید هموفیلی A، B**: در خردسالی و به شکل خونریزی در **عضلات، مفاصل و بافت نرم بروز می‌کند.** در این نوع اغلب خونریزی **خودبخودی** است. اما پس از هر نوع جراحی یا ترومای خفیفی هم بوجود می‌آید.

✪ **توجه**: در هموفیلی شدید انتظار خونریزی در چه مناطقی را داریم:

۱. اغلب در مفاصل
۲. رتروپریتوئن
۳. هماچوری
۴. خونریزی مخاطی
۵. خونریزی داخل جمجمه‌ایی
۶. سفال هماتوم در دوران نوزادی

۲- **در انواع متوسط هموفیلی A، B**: کمتر دچار خونریزی خودبخودی هستند. اما خطر عوارض خونریزی پس از جراحی یا تروما در آنها بالاست این نوع در کودکی پس از **به راه افتادن در دوران کودکی** (به دلیل تروما) یا به دنبال ختنه شدن دچار خونریزی می شوند.

۳- **در انواع خفیف**: ممکن است در دوران کودکی هیچ علامتی نداشته باشند و تا بزرگسالی تشخیص داده نشوند و فقط به دنبال **جراحی‌های عمده یا ترومای ماژور** یا در آزمایشات Pre-OP، کشف شوند.

نکته: خونریزی هموفیلی، عمقی و تأخیری است و معمولا بصورت همارتروز در مفاصل بزرگ است. مفاصل شایع درگیر عبارتند از: زانو، آرنج، مچ پا، شانه و هیپ (بند انگشتان تقریبا درگیر نمی شود) که در دراز مدت می‌تواند با ایجاد استئوآرتریت در مفصل همراه باشد.

عوارض مفصلی خونریزی مزمن هموفیلی عبارتند از:

۱- دفورمیتی‌های شدید
۲- التهاب مفصلی
۳- تحلیل عضلانی
۴- جمع شدگی مفصل (Contracture)
۵- سندرم کمپارتمان

سایر عوارض خونریزی هموفیلی عبارتند از:

۱- **خونریزی‌های رتروپریتوئن**: بر اعضایی که از این محل می‌گذرند اثر فشاری خواهد داشت و باعث فلج اندام و ناهنجاری حالب می‌شود محل‌های خطرناک خونریزی عبارتند از: CNS و نازوفارنکس

۲- **عوارض عفونی**: قبلا که در درمان هموفیلی از فاکتور ذخیره شده پاکسازی نشده استفاده می‌شد با انتقال HIV، HBV، HCV همراه بوده است.

۳- همارتروز: بدون اختلال سیستم ادراری تناسلی هم شایع است، اغلب خودبخود محدود شونده است و درمان اختصاصی ندارد.

تشخیص:

- این بیماران شمارش پلاکت و BT و PT نرمال **ولی** PTT **طولانی** دارند.
- تشخیص دقیق بر اساس **اندازه‌گیری مستقیم سطح فاکتور** میسر است.

۱) درمان پروفیلاکتیک:

- **هموفیلی شدید:**

در بیماران مبتلا به هموفیلی شدید اغلب دوزهای پایین فاکتور را بصورت **پروفیلاکتیک** و طبق برنامه (F9 **۲ بار در هفته و** F8 **۳ بار در هفته**) دریافت می‌کنند و می‌توانند بدون اختلال مفصلی قابل شناسایی به مرحله‌ی بلوغ برسند. انجام آن فقط در ۳۰٪ موارد عملی است.

- **هموفیلی خفیف:**

برای جراحی‌های کوچک؛ نیازی به انفوزیون فاکتور ندارند و این گروه را با داروهای خوراکی آنتی‌فیبرینولیتیک مثل EACA (ε- آمینوکاپروئیک اسید) یا **اسیدترانگزامیک** با یا بدون DDAVP درمان می‌کنیم. این دو دارو منجر به مهار پلاسمین و جلوگیری از لیز لخته می‌شوند.

نکته: بدلیل تولید لخته و انسداد لومن ادراری - تناسلی این دو دارو را نباید در همارتروز بکار برد. در DIC هم کنتراندیکاسیون دارند.

نکته: در خونریزی لثه، GIB، خونریزی هنگام اعمال جراحی دندان، نیاز به EACA و یا ترانگزامیک اسید، **به مدت ۷ روز یا بیشتر می‌باشد.**

درمان با DDAVP:

DDAVP نوعی آنالوگ سنتتیک وازوپرسین است که سبب افزایش گذرای سطح F8، vWF از سلول اندوتلیال می‌شود ولی روی F9 اثری ندارد. در موارد **خفیف تا متوسط قبل از تزریق F8 باید از آن استفاده شود.** (البته باید پیش از شروع آن، بیماران مبتلا به هموفیلی A، از نظر پاسخ درمانی به DDAVP بررسی شوند. انتظار این است که انفوزیون DDAVP با دوز 0.3μg/kg، **سطح F8 را ۲-۳ برابر افزایش دهد که حداکثر آن ۶۰-۳۰ دقیقه بعد می‌باشد).**

توجه: در فرم شدید چون هیچ ذخیره‌ایی از F8 وجود ندارد تزریق DDAVP بی اثر است.

نکته: تزریق DDAVP سبب تاکی‌فیلاکسی (تحمل) می‌شود چون F8 را آزاد می‌کند (نمی‌سازد) **و تزریق بیش از سه دوز از آن بطور متوالی باعث بی‌اثر شدن آن می‌شود.**

۲) درمان خونریزی حاد در هموفیلی:

فرآورده‌های خونی حاوی فاکتور VIII عبارتند از:

۱- کرایوپرسیپیتیت
۲- FFP
۳- Whole Blood
۴- کنسانتره فاکتور VIII

فراورده‌های خونی حاوی فاکتور IX عبارتند از:

۱- FFP
۲- Whole Blood
۳- کنسانتره فاکتور IX

توجه: کرایوپرسیپیتیت حاوی فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند- فاکتور VIII و XIII است ولی فاکتور IX ندارد. کرایو، غنی از F8 است (هر کیسه حاوی حدود 80IU است) و قبلا در درمان هموفیلی A بطور شایع استفاده می‌شد. اما بدلیل خطر انتقال عفونت‌های منتقله از خون، در صورت در دسترس بودن کنسانتره فاکتور 8، باید از تجویز آن خودداری کرد.

تنظیم دوزاژ:

دوز F8 و F9 بر حسب واحد بیان می‌شود:

- یک واحد F8: 100ng/mL از فاکتور VIII می‌باشد
- یک واحد F9 : 5μg/mL از فاکتور IX

اصل ۱: هر یک واحد F8 ، به ازای هر kg وزن بدن، سطح فاکتور ۸ سرم را به میزان ۲٪ افزایش می‌دهد. دوز مورد نیاز آن با فرمول زیر محاسبه می‌شود:

(kg)× ۰/۵u/kg وزن (سطح F8 سرم بیمار – سطح هدف F8)= دوز مورد نیاز F8 (IU)

با توجه به طول عمر ۱۲ ساعته فاکتور ۸ باید آن را بصورت BD تجویز کرد.

اصل ۲: هر یک واحد F9، به ازای هر kg وزن بدن، سطح فاکتور ۹ سرم را به میزان ۱٪ افزایش می‌دهد و دوز مورد نیاز آن با فرمول زیر محاسبه می‌شود:

(kg) × ۱u/kg وزن ×(سطح F9 سرم بیمار - سطح هدف F9)= دوز مورد نیاز F9 (IU)

- فاکتور ۹ را روزی یکبار می‌دهیم.

سوال:
مقدار فاکتور مورد نیاز برای یک فرد، ۸۰ کیلوگرمی مبتلا به هموفیلی شدید، اگر قرار باشد سطح فاکتور به ۹۰٪ برسد چقدر است؟

$$F8 \rightarrow \frac{(۹۰-۰)\times ۸۰}{۲} = ۳۶۰۰IU \quad BID$$

$$F9 \rightarrow \frac{۹۰\times ۸۰}{۱} = ۷۲۰۰IV \quad daily$$

توجه: مقدار فاکتور تجویزی، بسته به شدت آسیب، پاسخ بیمار به انفوزیون‌های قبلی و اینکه مهارگرهای فاکتور در بدن ایجاد شده یا نه، تنظیم می‌شود.

سطوح مورد نیاز فاکتور در آسیب‌های مختلف (مهم):

- **خونریزی‌های خفیف** مثل همارتروز بدون عارضه یا هماتوم سطحی: باید سطح فاکتور با انفوزیون اولیه به ۵۰-۳۰٪ برسد. یکبار تزریق و رساندن فاکتور به سطح مورد نظر کافی است.
- **همارتروز شدید:** سطح فاکتور باید با انفوزیونهای مداوم به ۲۵٪-۱۵ برسد و به مدت ۳-۲ روز حفظ شود.
- **هماتوم‌های بزرگ، خونریزی عمقی بداخل عضلات:** باید سطح فاکتور به ۵۰٪ یا بیشتر برسد و حداقل به مدت ۷ روز حفظ شود.
- **خونریزی‌های خطرناک مثل فضای اوروفارنژیال، CNS و رتروپریتوئن:** باید سطح فاکتور بین ۱۰۰-۵۰٪ برسد و به مدت ۱۰-۷ روز پایدار بماند.
- **جایگزینی پروفیلاکتیک پیش از اعمال جراحی (بزرگ):** باید سطح فاکتور به سطح طبیعی (۱۰۰٪) برسد و به مدت ۱۰-۷ روز پایدار بماند.
- **جراحی‌های دهانی با آسیب بافتی وسیع:** جایگزینی فاکتور به مدت ۳-۱ روز (در کتاب مقدار نگفته است) + درمان آنتی‌فیبرینولیتیک حداقل به مدت یک هفته . داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک فقط در جراحی‌های دهان و دندان تجویز می‌شود زیرا بزاق دارای موادی است که منجر به لیز لخته می‌شوند.

نکات کلی در درمان خونریزی بیماران هموفیلی:

۱) نیاز به شروع **هر چه سریعتر درمان دارند** حتی پیش از بروز شواهد عینی خونریزی مثلا در ترومای واضح مفاصل بدون علامت و تصادفات

۲) پرهیز از آسپیرین ضروری است (به منظور کنترل درد، **ایبوپروفن و پروپوکسی فن** بهترند).

توجه:

- **فاکتور ۸**، هر ۸ تا ۱۲ ساعت یکبار تزریق می‌شود (۲ تزریق در روز).
- **فاکتور ۹**، هر ۱۸ تا ۲۴ ساعت یکبار تزریق می‌شود (یک تزریق در روز).
- در شرایط خاصی مثلا پس از عمل جراحی ممکن است نیاز به انفوزیون مداوم باشد.

عوارض درمان:

۱) **ایجاد inhibitor (مهار کننده): عارضه اصلی درمان با فاکتور است.** شیوع آن برای هموفیلی A، ۱۰-۵٪ و در موارد شدید ۲۰٪ و برای هموفیلی B، ۵-۳٪ است.

سن بروز آن در ابتدای زندگی و تا ۲سالگی است و **در موارد هموفیلی شدید، نژاد سیاه، وجود جهش ژنتیکی و سابقه خانوادگی داشتن مهار کننده، شایعتر است.** تشخیص بالینی آن با **عدم پاسخ بیمار به درمان جایگزینی** فاکتور با دوز درمانی مطرح می‌شود و **تأیید آن با mixed test** است که با اضافه کردن FFP، PTT اصلاح نمی‌شود.

در این مورد هنگام خونریزی حاد چه باید کرد؟

- در **مواردی که سطح مهار کننده پائین است**(BU<۵) باید از دوز بالاتری از F8 یا فرم خوراکی (۱۰۰-۵۰ u/kg) استفاده کرد.(BU: Bethesda unit)
- **در مواردی که سطح مهار کننده بالا است (BU>۱۰)** تجویز کنسانتره **F8 وF9** بی‌اثر است و در این مورد باید از کنسانتره غنی شده از پروترومبین و فاکتورهای7, 9, 10 (به نام کنسانتره‌ی کمپلکس پروترومبین یا PCCs فعال) و یا از فاکتور VII فعال نوترکیب (FVIIa) استفاده کرد که **FVIIa از اولی موثرتر است.**

یک واریانت کنسانتره کمپلکس پروترومبین انسانی بنام FEIBA است که **شامل فاکتورهای فعال II، IX و X و فاکتور فعال شده VII است.** این ترکیب می تواند مستقیما بدون نیاز به فاکتور ۸ موجب فعالسازی روند انعقاد شود.

نکته: برای از بین بردن آنتی‌بادی مهار کننده، سرکوب ایمنی موثر نیست یک راه موثر ، **القاء تحمل ایمنی** است. ITI (immune tolerance induction) که در آن انفوزیون مداوم فاکتور مورد نظر انجام می‌شود تا بیمار Desensitized شود. پس از یکسال تا ۶۰٪ موفقیت دارد و اضافه کردن rituximab موفقیت آن را بالاتر هم می‌برد.

۲) عفونت‌ها:

عفونت با HCV دومین علت مرگ دربیماران هموفیلی است و بیش از ۸۰٪ بیماران با سن بالای ۲۰ سال به HCV آلوده هستند. که میزان مرگ ومیر را بالاتر می‌برد. دومین عفونت، HIV است. عفونت همزمان با HIV و HCV در ۵۰٪ موارد وجود دارد که پیش آگهی را باز هم بدتر می‌کند. پاسخ به درمان HCV در هموفیلی زیر ۳۰٪ است. در مرحله نهایی بیماری پیوند کبد منجر به درمان قطعی هم هپاتیت هم هموفیلی می‌شود.

نواقص ارثی فاکتورهای انعقادی بجز هموفیلی A یا B

اختلالات خونریزی دهندهٔ ارثی ناشی از کمبود فاکتورهای V، VII، X و XI بسیار نادرتر از هموفیلی A و B هستند.

۱) کمبود فاکتور V:

فاکتور V هم در سرم و هم در سطح پلاکت ها وجود دارد. بیمارانی که کمبود فاکتور V دارند معمولاً فاقد هر دو فاکتور V پلاسمایی و پلاکتی هستند و مثل **بیماران هموفیل دچار خونریزی در مفاصل و عضلات می شوند.** (دسته ای از آنها که F5 پلاکتی نرمال دارند تا زمانی که دچار استرس جراحی یا تروما نشوند، بدون علامت می مانند.)

درمان: بیماران مبتلا به کمبود عامل V را می توان با FFP یا پلاکت (هر کدام) درمان کرد؛ **تجویز پلاکت**، به خصوص برای بیمارانی مفید است که پس از درمان بلند مدت با پلاسما، دچار مهار کننده های فاکتور V شده‌اند.

۲) بیماران مبتلا به نقص فاکتور XI (هموفیلی C):

بیماران مبتلا به هموفیلی C **اختلال خونریزی دهندهٔ خفیف تری نسبت به افراد هموفیل A و B دارند** (حتی وقتی که سطح فاکتور XI کمتر از ۵٪ باشد) و با انفوزیون FFP درمان می شوند. هموفیلی C می‌تواند به طور دیررس یا اکتسابی در بالغین و در زمینه بالینی **افزایش دهنده‌ی فیبرینولیز** (به طور مثال **بعد از جراحی پروستات**) تظاهر یابد.

۳) کمبود فاکتور X:

معمولاً شدیدتر از هموفیلی است و باز هم با FFP درمان می شود. نقص اکتسابی فاکتور X، می تواند به همراه آمیلوئیدوز به وجود آید که در آن زنجیره های سبک غیر طبیعی به فاکتور X می چسبند و آن را حذف می کنند.

نکته: غلظت فاکتورهای انعقادی در FFP، مشابه غلظت های آنها درون بدن است؛ برای اینکه **سطح یک فاکتور را در بیماری، از صفر درصد به ۳۰ درصد برسانیم، نیاز به ۴ واحد FFP داریم.**

کمبود ویتامین K

شایعترین علت کمبود فاکتورهای انعقادی، کمبود ویتامین K است. ویتامین K برای کربوکسیلاسیون داخل کبدی فاکتورهای ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ و پروتئینهای C، S لازم است.

پس اگر کمبود داشته باشد سطح این فاکتورها پایین می‌آید. **فاکتور ۷ کوتاه‌ترین نیمه عمر را دارد** (۶ ساعت) بنابراین در کمبود ویتامین K سطح این فاکتور زودتر از سایر فاکتورها افت می‌کند **و ابتدا PT طولانی می‌شود.**

علل کاهش ویتامین K:

۱- **هر بیماری که کلستاز بدهد** (ویتامین K محلول در چربی است و برای جذب صفرا نیاز دارد).
۲- **مصرف زیاد آنتی بیوتیک** (میکروبهای کولون که عامل تولید ویتامین K هستند از بین می روند).
۳- **مصرف کلستیرامین** (جذب ویتامین K را کم می‌کند)
۴- **وارفارین** (از احیا شدن ویتامین K جلوگیری می‌کند)
۵- **سوء جذب: مثل سلیاک، کرون**

بهترین معیار کمبود ویتامین K: اندازه گیری PT است

درمان: در صورت سلامت کبد، جایگزینی خوراکی یا تزریق ویتامین K (۱ تا ۱۰ میلی‌گرم روزانه برای ۳ روز)، تولید فاکتورهای انعقادی را به حد طبیعی می‌رساند.

مشکلات انعقادی در بیماریهای کبدی

بیماری‌های کبدی به ۳ طریق اختلالات انعقادی ایجاد می کنند و معمولاً در سیروز و هپاتیت فولمینانت دیده می‌شود.

۱- **کلستاز**:سطح ویتامین K کم می‌شود. پس فاکتورهای ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ و C ,S کاهش پیدا می‌یابند.

۲- **آسیب خود سلولهای کبدی** که باعث می شود همه فاکتورها کاهش یابد به جز فاکتور ۸ که در اندوتلیوم و پلاکت هم ساخته می‌شود.

۳- **DIC** که همه فاکتورها از جمله فاکتور ۸ کاهش می یابد.

(اگر سطح F8 در فردی با بیماری کبدی پایین بیفتد، باید به اضافه شدن DIC روی بیماری زمینه‌ای شک کرد)

نکته: در بیماران مبتلا به امراض خفیف تا متوسط کبدی، PT طولانی می شود و PTT معمولاً طبیعی است ولی در بیماریهای شدید کبدی، PT, PTT هر دو طولانی می‌شود.

تشخیص:

۱- برای پی بردن بر کمبود ویتامین K فاکتور ۷ را اندازه می‌گیریم.

۲- برای تشخیص مشکل کبدی فاکتور ۸ را می‌سنجیم.

۳- در DIC فاکتور ۵ را اندازه می‌گیریم که هم در کبد ساخته می‌شود و هم وابسته به ویتامین K نمی‌باشد.

نکته: برای بررسی علل طولانی شدن PT، اندازه گیری فاکتور ۷ و یک فاکتور غیر وابسته به ویتامین K مثل فاکتور ۵ مفید است.

	فاکتور۵	فاکتور۷	فاکتور ۸
DIC	↓	↓	↓
نارسایی کبد	↓	↓	N
کمبود ویتامینK	N	↓	N

درمان هر سه مورد فوق در بیماری کبدی، تزریق FFP است.

بررسی فرد دچار خونریزی بطور خلاصه

بعد از گرفتن شرح حال، آزمایشات PTT, PT, BT, Plt و در مورد مشکوک T.T انجام شود.

Case A: در بیماری تمام تستهای انعقادی نرمال است ولی در سطح بدن پتشی و پورپورا دارد.

تشخیصها ی افتراقی:

۱- اختلالات جدار عروق (شایعترین): پورپورای senile، استروئید پورپورا، اسلروبررندو

۲- اختلالات خفیف vWF

۳- واسکولیت

Case B – خونریزی شدید داخلی دارد و تمام فاکتورها نرمال است ⇐ کمبود فاکتور ۱۳

توجه: خونریزی خفیف با شروع دیررس پس از جراحی یا تروما می‌تواند در بیماران مبتلا به عدم ثبات لخته ناشی از کمبود فاکتور XIII یا **دیس فیبرینوژنمی** اتفاق بیفتد.

نکته: نوزادان مبتلا به کمبود فاکتور XIII می‌توانند با تظاهر **خونریزی دیررس از محل بریدن بند ناف نزد پزشک آورده شوند.**

شک به کمبود فاکتور ۱۳: روش screening ⇐ تست حلالیت لخته در اوره می‌باشد. تشخیص دقیق اندازه گیری به روش ELISA است. درمان FFP است (فاکتور ۱۳ فرم کنسانتره ندارد).

Case C – PTT ۲ تا ۳ برابر نرمال است و اصلاً خونریزی ندارد ⇐ کمبود فاکتور ۱۲ – پره کالیکرئین – HMWK

Case D – فردی که در بیمارستان بستری است و با سرنگ آغشته به هپارین مکرراً از وی نمونه خون گرفته شده، PTT بالا خواهد داشت ولی خونریزی ندارد.

برای افتراق حالت فوق از اختلالات فیبرینوژن:اندازه گیری Reptilase Time انجام می شود تستی است شبیه PTT ولی به خون فرد فیبرینوژن اضافه می کنند که باعث می شود هپارین را خنثی کند و اشکال آزمایشگاهی را برطرف می کند.

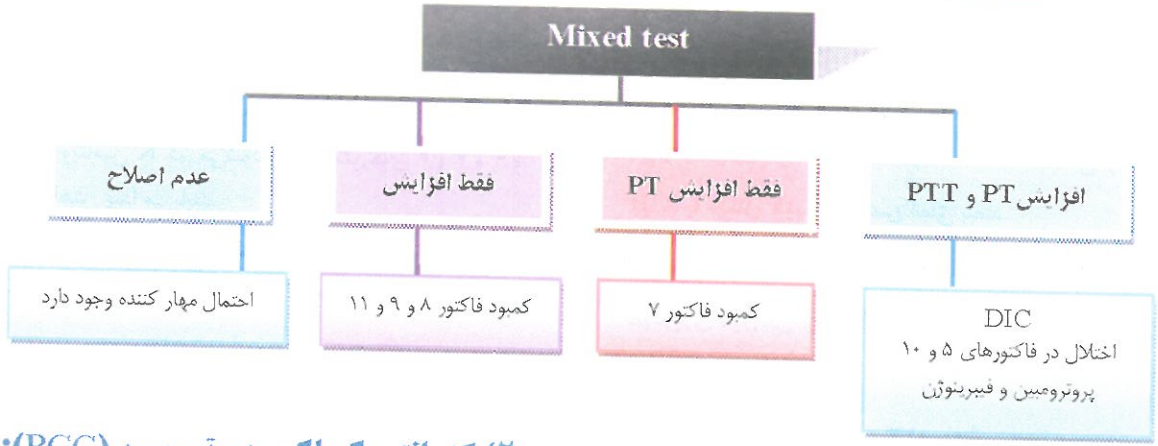
***Case E:* بیماری مراجعه کرده است با خونریزی و افزایش *PT, PTT* چه اقدامی لازم است؟**

اولین اقدام در این بیمار mixed test است اگر اختلال اصلاح شد کمبود فاکتور را داشته‌ایم. اگر اصلاح نشد احتمالاً مهار کننده وجود دارد.

توجه: آنتی ترومبین III فاکتورهای ۱۱ و ۱۰ و ۹ و ۲ را غیر فعال می‌کند و هپارین آنتی ترومبین III را فعال می‌کند پس اگر قبلاً هپارین مصرف کرده است PT, PTT طولانی می‌شود.

در **Mixed test** اگر با دادن پروتامین سولفات اختلال انعقادی اصلاح شد یعنی هپارین مصرف کرده است اگر اصلاح نشد فسفولیپید می دهیم. اگر با فسفولیپید اصلاح شد ← یعنی APS (سندرم آنتی فسفولیپید) دارد.

اگر اصلاح نشد آنتی بادی بر علیه فاکتورهای اختصاصی دارد.(مثلاً آنتی بادی علیه فاکتور ۸ یا ۹).



نتایج آزمایشات غربالگری در نقایص فاکتورهای انعقادی

فاکتور ناقص	PT	PTT	TT
I (فیبرینوژن)	↑	↑	↑
II (پروترومبین)	↑	↑	↑
V	↑	↑	NL
VII	↑	NL	NL
VIII	NL	↑	NL
IX	NL	↑	NL
X	↑	↑	NL
XI	NL	↑	NL
XII یا HMWK یا PK	NL	↑	NL
XIII	NL	NL	NL

درمان ترانسفوزین فاکتور انعقادی و پلاسما

◆ FFP:

FFP، حاوی **سطوح طبیعی (یا درمانی)** تمام فاکتورهای انعقادی مورد نیاز جهت حفظ هموستاز است. FFP، **بهترین عامل** جهت جایگزینی فاکتورهای انعقادی **در نارسایی کبدی یا کمبود فاکتور II، V، X و XI و باز گرداندن اثرات درمانی وارفارین** قبل از انجام جراحی است. دوز مناسب FFP باید بر اساس وزن باشد.

دوز FFP **به میزان ۱۰ تا ۱۵ mL/kg**، جهت جایگزینی فاکتورهای انعقادی و تصحیح اختلالات تست های انعقادی کافی است. بنابراین، با در نظر گرفتن حجم حدود ۲۰۰mL به ازای هر واحد FFP، دوز مناسب برای یک فرد ۷۰kg، **حدود ۳-۴ واحد از** FFP است.

۲) کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC):

PCC، به سرعت PT طولانی شده را بدون نیاز به حجم های وسیع FFP تصحیح می کند. PCC **شامل مقادیر تغلیظ شده فاکتورهای II، VII، IX و X است** و می توانند در حجم های اندکی تهیه شده و به صورت تزریق داخل وریدی بولوس تجویز شود.

هر دو فرآورده می توانند به طور مؤثری جهت جایگزینی کمبود فاکتور وابسته به ویتامین K زمانی که FFP مناسب نباشد، مورد استفاده قرار گیرند.

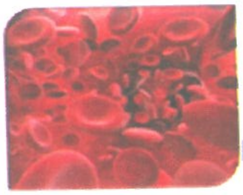
۳) کرایوپرسیپیتیت:

کرایوپرسیپیتیت با گرم کردن پلاسمای منجمد در درجه حرارت بسیار پایین و برداشتن بخش رسوب کرده آن، تهیه می شود. به این ترتیب، **این فرآورده حاوی سطوح بالای فیبرینوژن، فیبرونکتین، vWF و فاکتور VIII است.**

منفعت اصلی کرایوپرسپیتیت، حجم اندک آن است (میزان متوسط دوز واحد آن **فقط ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتراست.**) بر اساس محتویات آن و حجم کوچک آن جهت درمان جایگزین فیبرینوژن در DIC، در بیماران دارای هیپوفیبرینوژنمی یا دیس فیبرینوژنمی بسیار مفید است. همچنین کرایوپرسپیتیت با داشتن vWF / فاکتور VIII می تواند جهت غلبه بر خونریزی در اورمی (با افزایش خاصیت چسبندگی پلاکت) استفاده شود.

برای یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی، **میزان ۱۰ واحد (حجم کلی، ۱۵۰mI)** باید برای تهیه فیبرینوژن و افزایش ویژگی هموستاتیک کافی است.

ترومبوز



فصل ۱۶

برای ترومبوز تریاد ویرشو لازم است:

۱- استاز خون (در اثر بی تحرکی - جراحی - چاقی - حاملگی)

۲- اشکال در جدار رگ مثل واسکولیتها

۳- **حالت افزایش انعقاد پذیری** hyper coagulopathy state (HCS)

چه زمانی شک به نوع ارثی HCS وجود دارد:

۱- اگر اختلالات ترومبوز در **سنین پایین** و بدون ریسک فاکتور ایجاد شود (در سن کمتر از ۵۰-۴۰ سال).

۲- اگر اختلالت ترومبوز **تکرار شونده** باشد.

۳- ترومبوز در **مکانهای غیر شایع** ایجاد شود (سندرم بودکیاری یا ترومبوز در دست)

۴- بیمار **سابقه خانوادگی ترومبوز** داشته باشد.

سیستم فیبرینولیز

تجزیه پلی‌مرهای پایدار فیبرین به قطعات ریزتر فیبرینی (FSPs یا FDP) **با واسطه پلاسمین** انجام می‌شود. پلاسمین از تغییر شکل فرم غیر فعال آن (پلاسمینوژن)، به وسیله فعال کننده پلاسمینوژن نوع بافتی (t-PA) ایجاد می‌شود. t-PA به نوبه خود به وسیله مهارگر فعال کننده پلاسمینوژن ۱- (PAI-1) تنظیم می‌شود. اختلالات هر کدام از t-PA و PAI-1 با افزایش خطر ترومبوز شریانی همراه است.

سطوح بالای PAI-1 با میزان بالاتر آتروترومبوز به ویژه سکته قلبی و سکته مغزی ارتباط دارد. ارتباط قوی بین هموستاز غیر طبیعی وسطوح بالای PAI-1 در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک یا بیماری عروقی در دیابت تیپ II وجود دارد.

اختلالات ارثی انعقادی

در کسانی که موتاسیون در فاکتور V leiden و یا موتاسیون G20210A پروترومبین دارند هم DVT اندام تحتانی و هم بیماریهای عروق مغزی شایع است.

نکته: ولی در کسانیکه کمبود proC، proS و آنتی ترومبین III دارند فقط DVT شایع است و استروک شایع نمی‌باشد.

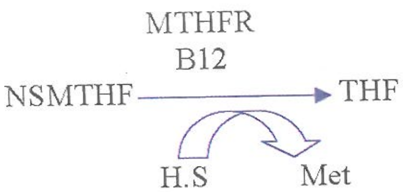
A- پروترومبین G20210A:

یعنی در ژن پروترومبین در این سکانس گوانین جایگزین آدنین شده است. در این افراد **سطح پروترومبین خون ۳۰-۲۵٪ بالاتر از افراد نرمال است و میزان آمبولی و DVT در سر تا سر عمر فرد دو برابر بیشتر می باشد** پس فاکتوری قوی نمی‌باشد و اندازه گیری آن به طور روتین توصیه نمی‌شود.

اغلب ریسک فاکتور همراه باید داشته باشند تا ترومبوز ایجاد شود مثل: حاملگی، ocp و...

B- هیپرهموسیستینمی:

دومین علت شایع مادرزادی و گاهی اکتسابی HCS است و بیمار را مستعد **ترومبوزهای شریانی و وریدی می‌کند** افرادی هستند که سطح هموسیستئین خون بالا (حتی تا حد متوسط) دارند و مستعد اترواسکلروز، ترومبوآمبولی و DVT هستند.



علل هیپرهموسیستئینمی: ۴۰٪-۳۰ انسانها موتاسیونی در ژن آنزیم ترامتیل هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) دارند که باعث می شود هموسیستئین بالا رود.

علل اکتسابی هیپر هموسیستینمی:

- کمبود ویتامین B_{12}
- کمبود اسیدفولیک
- کمبود ویتامین B_6
- نارسایی کلیه

دو مکانیسم برای افزایش انعقادپذیری دارد:

۱- ناصاف کردن سطح جدار رگ و چسبیدن پلاکت به جدار رگ

۲- غیر فعال کردن عوامل ضد انعقادی مثل فعال کننده پلاسمینوژن بافتی.

✪ توجه: دو بیماری وجود دارد که هم در شریان و هم وریدی ترومبوز می‌دهند:

۱- هیپرهموسیستئینمی

۲- APS

تشخیص: بر اساس اندازه گیری هموسیستئین بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی یا بعد از تجویز متیونین است.

درمان: بهترین درمان هیپرهموسیستئینمی، دادن ویتامین‌های B_{12}، B_6 و اسید فولیک می‌باشد.

> **سئوال:** فردی با علامت DVT پای راست و سابقه ترومبوز پای چپ در ۳ ماه قبل مراجعه کرده است. بیمار هیچ دارویی نمی خورد و سابقه بیماری خاص و مشکل خانوادگی ندارد و حدود ۳ سال پیش به دنبال جراحی مقدار زیادی از روده باریک بیمار خارج شده است. (پس کمبود ویتامین B6 و اسید فولیک و ویتامین B_{12} ایجاد می‌شود).
>
> در این بیماری کدام فاکتور خون را چک می‌کنید؟
>
> ۱- V لیدن ۲- آنتی ترومبین III
>
> ۳- سطح proC ۴- هموسیستئین
>
> **جواب:** ۴

C – فاکتور ۵ لیدن:

شایعترین بیماری ارثی که به VTE منجر می‌شود، جهش لیدن فاکتور V است.

مکانیسم: پروتئین C به کمک کوفاکتورش یعنی پروتئین S، فاکتورهای ۸ و ۵ فعال را می‌شکند و غیر فعال می کنند. در اینها فاکتور ۵ جهش یافته، نسبت به شکسته شدن آن توسط پروتئین C مقاوم است.

✪ توجه: فاکتور۵ لیدن در مجموع فاکتور ضعیفی برای ایجاد ترومبوز محسوب می شود و تا سن ۵۰ سالگی کمتر از ۲۵٪ یک اپیزود ترومبوتیک دارند مگر اینکه علت زمینه ای مثل مصرف ocp، چاقی، حاملگی و کم تحرکی اضافه شود.

۵٪ افراد جامعه را شامل می شود. اغلب هتروزیگوت هستند. در فردی که از نظر ژن فاکتور V لیدن هتروزیگوت است خطر ایجاد ترومبوز ۷ برابر افراد نرمال است ولی در کسی که از نظر این ژن هموزیگوت است این خطر ۸۰–۲۰ برابر افراد نرمال است.

تشخیص: بر اساس شک بالینی و آزمایشات انعقادی ویژه است که **مقاومت به APC** (پروتئین C فعال) را مشخص می‌کند (در این تست‌ها، افزودن APC نمی‌تواند PTT را بطور مناسب افزایش دهد). **تأیید تشخیص بر اساس مطالعه ژنتیکی** و یافتن آلل هموزیگوت یا هتروزیگوت فاکتور V لیدن است.

درمان: وقتی DVT رخ بدهد درمان هپارین + وارفارین می باشد که در فرم هموزیگوت با یک اپیزود DVT باید تا پایان عمر وارفارین مصرف کنند اما در فرم هتروزیگوت وارفارین در اپیزود اول تا ۶-۳ ماه و پس از اپیزود دوم باید وارفارین تا پایان عمر تجویز شود.

نکته: در فرم هتروزیگوت نیاز به پروفیلاکسی وجود ندارد به جز در زمان حاملگی و یا انجام جراحی‌های بزرگ.

نکته: مقاومت اکتسابی به APC در موارد زیر دیده می‌شود: وجود آنتی‌کواگولان لوپوسی، سرطان، حاملگی و مصرف OCP

D – کمبود پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی مثل AT، C، S:

شیوع این حالات در کل ۱۰-۵٪ موارد ایجاد کننده DVT وآمبولی ریه است.

در کسانیکه کمبود یکی از پروتئینها یAT، C، S را داشته باشند، **خطر ترومبوز** نسبت به فاکتور ۵ لیدن، **خیلی بیشتر است** و تا سن ۵۰ سالگی بالای ۵۰ درصد حداقل یکبار DVT می‌گیرند.

> **سئوال:** شایعترین عامل مستعد کننده DVT چیست؟
>
> **پاسخ:** فاکتور ۵ لیدن
>
> **سئوال:** کدامیک احتمال لخته سازی را بیشتر می کند؟
>
> **پاسخ:** کمبود proC یا proS یا آنتی ترومبین

توجه: این ۳ عامل اگر دچار کمبود باشند **فقط ایجاد ترومبوز در سیستم وریدی می کنند و بیشتر DVT ایجاد می شود.**

○ کمبود پروتئین AT (آنتی ترومبین):

AT، نوعی ضد انعقاد طبیعی است که هم **ترومبین و هم فاکتور Xa** را مهار می‌کند. نوع هتروزیگوت کمبود AT، منجر به کاهش سطح پلاسمایی آن به کمتر از ۵۰٪ می‌شود و معمولا با VTE یا PE همراه است. نوع هموزیگوت آن باعث **ترومبوز شریانی** می‌شود.

در طی **پروتئینوری سندرم نفروتیک**، کمبود اکتسابی علامتدار AT، ایجاد می‌شود. کمبود اکتسابی AT و پروتئین C ،می‌تواند در اثر بیماری انسدادی شدید وریدهای کبدی به دنبال پیوند سلول‌های بنیادین ایجاد شود.

درمان بیماران علامتدار مبتلا به کمبود هتروزیگوت AT، شامل FFP **یا پروتئین نوترکیب AT همراه با درمان ضد انعقادی (UFH) است.**

○ کمبود پروتئین S, C :

افراد مبتلا به شکل هتروزیگوت کمبود پروتئین C و S، و افراد مبتلا به **کمبود آنتی‌ترومبین ، با ترومبوز وریدی** (و گاهی شریانی)، در سنین جوانی (۲۰-۴۰ سالگی) مراجعه می‌کنند.

کمبود هموزیگوت پروتئین C، **در نوزادی و به صورت پورپورای فولمینانت** بروز می‌کند و تظاهرات آن ترومبوز وریدی گسترده و نکروز پوستی است.

[تابلوی بالینی مشابهی، در بالغین دچار کمبود هتروزیگوت پروتئین C که تحت درمان با وارفارین اند و همزمان هپارین دریافت نمی‌کنند تحت عنوان **نکروز پوستی ناشی از وارفارین می‌تواند ایجاد شود.** وارفارین باعث جلوگیری از ساخت پروتئین C (که وابسته به ویتامین K است) می‌شود و چون نیمه عمر این فاکتور کوتاه است، پیش از آنکه سطح فاکتورهای انقعادی II, IX, X کاهش یابد، سطح پلاسمایی پروتئین C سریعا سقوط می‌کند. درمان در این حالت دادن vit K و هپارین می‌باشد]

توجه: اگر با یک دوز وارفارین، INR بیمار شدیدا بالا رود ، شک به کمبود نسبی یا فرم هتروزیگوت ProC می‌کنیم.

فرم‌های اکتسابی کمبود PrC و PrS و آنتی‌ترومبین:

۱- کمبود آنتی‌ترمبین در موارد اکتسابی مثل **سندرم نفروتیک ایجاد می‌شود.**

۲- کمبود اکتسابی ProC در بیماری VOD (Veno Occlussive Disease) یا بیماری انسدادی وریدهای کبدی می‌توان دید.

درمان:

درمان کمبود هر سه پروتئین مشابه است: **هپارین + وارفارین** (که طولانی مدت می دهیم ولی نه تا آخر عمر).

ابتدا هپارین می دهیم چون تعداد کمی از افراد، کمبود هتروزیگوت proC دارند و اگر اول وارفارین بدهیم باعث می‌گردد. proC خیلی زودتر از فاکتورهای انعقادی پایین بیاید و لخته و نکروزهای پوستی تشکیل شود.

هپارین سطح فاکتورها را پایین می‌آورد و ۲۴-۴۸ ساعت بعد وارفارین را شروع می کنیم و تا ۵-۴ روز با هم ادامه می‌دهیم. وقتی INR=2 شد، هپارین را قطع می کنیم و وارفارین را ادامه می دهیم (چون نمی‌دانیم که فرد در proC مشکل دارد یا نه پس به همه اول هپارین می‌دهیم و بعد وارفارین).

نکته:درمان کمبود پروتئین C, S شامل وارفارین طولانی مدت است.

E- اختلالات پلاکتی ترومبوز:

فعال شدن و چسبیدن پلاکت نقش حیاتی در ایجاد آتروترومبوز بخصوص در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری و استروک ایسکمیک مغزی دارد.

درمان‌های ضد پلاکتی:

۱- **مهار secretion:**آسپیرین با مهار cox-۱ باعث کاهش TXA_2 می شود و aggr پلاکت کم می‌شود.

۲- **مهار ADP** (ADP باعث .aggr پلاکت می شود) توسط Plavix (کلوپیدوگرول) وتیکلوپیدین

۳- **داروهایی که $G_P\ II_b\ III_a$ را مهار می‌کنند** شامل موارد زیر:

a) Abciximab
b) Tirofiban
c) Xemilofiban (زمیلوفیبان)
d) Eptifibatide
e) Integrilin
f) Lamifiban

کاربرد: اثرات داروهای فوق مشابه مکانیسم بیماری گلانزمن می‌باشد. **این داروها بیشتر در کسانی که stent دارند استفاده می‌شود که choice آن Abciximab است.**

نکته: مهار کننده‌های ADP (مثل تیکلوپدین و کلوپیروگرل)، به شدت مانع عملکرد پلاکتی‌اند و BT را بیشتر از آسپرین طولانی می‌کنند. این داروها بصورت ترکیبی با آسپرین، **برای جلوگیری از سکته‌های مغزی ایسکمیک و ممانعت از مسدود شدن استنت به وسیله ترمبوز پس از باز کردن رگ بکار می‌روند.**

نکته: عارضه مهم تیکلوپدین ایجاد TTP است.

اختلالات اکتسابی ایجاد کننده ترومبوز

A. حاملگی

در خانم حامله به چند علت زیر ریسک ترومبوز بیشتر است.

۱– سطح فاکتورهای خونی فیبرینوژن، vWF و فاکتورهای ۷، ۸، ۱۰ زیادتر می‌شود و عملکرد proS هم کم می‌شود.

۲– سطح مهار کننده‌های فیبرینولیز مثل PAI-1 افزایش می‌یابد.

B. سندروم نفروتیک (آنتی ترومبین III را کم می‌کند).

C. کسانی که دریچه‌های فلزی قلب دارند.

D. آنمی همولیتیک دارند (مخصوصاً سیکل سل آنمیا و TTP)

E. بی تحرکی

F. هر نوع کانسر

G. APS، ضد انعقادی لوپوسی

H. بیماریهای میلوپرولیفراتیو (P.vera – ET-CML)

I. آمبولی چربی

J. اعمال جراحی ارتوپدی

K. هایپرلیپیدمی (به علت ویسکوزیته بالا)

L. فیبریلاسیون دهلیزی

M. تروما

◆ ارزیابی آزمایشگاهی ترومبوز:

ارزیابی آزمایشگاهی علت ترومبوز در PTE راجعه(بخصوص سن >50 سال)، VTE بدون علت مشخص و سابقه‌ی خانوادگی VTE ضروری است. آزمایشات لازم عبارتند از:

چک فاکتور ۵ لیدن، آزمایش APS (لوپوس آنتی‌کواگولان و آنتی‌کاردیولیپین مخصوصاً در خانمها)، اندازه گیری میزان هموسیستئین ، بررسی ژنتیکی موتاسیون G_{20210A} و اندازه گیری سطح عملکرد Pr AT ، proC ،proS و آنتی ترومبین III.

درمان VTE (ترومبوآمبولی وریدی)

در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی **چهار** سناریو مطرح است:

۱. پروفیلاکسی VTE: پروفیلاکسی باید در بیمارانی که **تحت اعمال جراحی** قرار می‌گیرند (بخصوص جراحی‌های اورتوپدی یا اعمال جراحی بزرگ نیازمند بستری طولانی مدت) بکار رود. درمان‌های پیشگیری کننده عبارتند از:

- ✓ کمپرشن متناوب اندام تحتانی
- ✓ درمان مدیکال با دوزهای پائین UHF یا LMWH

۲. درمان ضد انعقادی: در صورت تشخیص ترومبو آمبولی وریدی باید بلافاصله **درمان ضد انعقادی** شروع شود که شامل **ترکیبات هپارین (به مدت کوتاه) + وارفارین همزمان** (که به مدت طولانی‌تر ادامه می‌یابد) می‌باشد

نکته: اگر هیچ علت زمینه ای برای ایجاد DVT وجود نداشته باشد باید درمان ضد انعقادی تا پایان عمر ادامه داده شود.

۳. درمان ترومبولیتیک (مثلا حل کردن لخته با استرپتوکیناز): در موارد زیر لازم است:

- ✓ زمانی که **لخته‌های بزرگ در نواحی پروگزیمال** بخصوص لگن ایجاد شده باشد
- ✓ **آمبولی ریوی ماسیو ایجاد شده باشد**

۴. استفاده از فیلترهای IVC: در موارد زیر استفاده می‌شود:

- ✓ وجود کنتراندیکاسیون برای ضد انعقادها
- ✓ ایجاد عوارض ناشی از مصرف ضد انعقادها (معمولا خونریزی اکتیو)
- ✓ فقدان پاسخ مناسب به ضد انعقادها (مثل آمبولی ریوی راجعه)

نکته: فیلترهای IVC میزان **بروز آمبولی ریوی زودرس** را واضحا کاهش می‌دهد و در بیماران ترومایی اغلب بیشترین کارایی را زمانی دارند که به **مدت کمتر از ۱۰-۷ روز** استفاده شود.

داروهای آنتی‌کواگولان

۱) UFH:

هنوز هم در بسیاری از بیماران بستری نیازمند ضد انعقاد فوری، **داروی انتخابی است.** هپارین با دوز بولوس IV به میزان 80U/kg شروع و سپس به شکل انفوزیون مداوم 18U/kg در هر ساعت ادامه می‌یابد.

نکات:

- مشخص شده **دوزهای بالای 30,000U در روز** برای پیشگیری از **ترومبوزهای راجعه موثرتر** است.

- مانیتورینگ سطح سرمی هپارین بوسیله‌ی PTT هر ۴ ساعت یکبار صورت می‌گیرد و PTT مناسب برای ایجاد **اثرات درمانی بین ۱/۸-۲/۵ برابر مقدار اولیه در بیماران است.** این محدوده‌ی PTT، معادل سطوح درمانی Anti-Xa بین ۰/۴ تا ۰/۷ U/ml است.
- **تنظیم مقدار انفوزیون هپارین** (UFH) (بعد از دریافت دوز بولوس 80U/kg و 18U/kg/hr maintenance)، بر اساس وزن بیمار و PTT بیمار بوده و به قرار زیر است:

مقادیر PTT (بر مبنای مقادیر پایه)	تنظیم دوز هپارین
۱/۵-۱/۲ برابر مقدار پایه	40U/kg بولوس، افزایش میزان انفوزیون به مقدار 4U/kg/hr (یعنی ۱۸ بشود۲۲)
بیشتر از ۲/۴-۱/۵ برابر	بدون تغییر دوزاژ ادامه یابد
بیشتر از ۳-۲/۴ برابر	کاهش انفوزیون به میزان 2U/kg/hr
بیش از ۳ برابر مقدار پایه	انفوزیون به مدت ۱ ساعت قطع شود، سپس به مقدار 3U/kg/hr کاهش یافته و ادامه یابد

- اگر PTT بیمار بسیار بالا رفت و فرد دچار خونریزی شد، هپارین قطع و پروتامین سولفات تجویز می‌شود.
- قطع هپارین به مدت کوتاه به علت نیمه عمر کوتاه آن (۴ ساعت) باعث می‌شود PTT طبیعی شود
- UFH با دوز نگهدارنده‌ی PTT بین ۱/۵-۲/۴ برابر، **به مدت ۴ روز یا بیشتر ادامه یافته** و وقتی بیمار کاملا وارفارینزه شد (یعنی INR بیمار در دوز متوالی ≤ ۲ بود) آنرا قطع می‌کنیم.
- در صورتی که با تجویزهپارین > 40,000 U/daily، PTT به میزان درمانی نرسد، **مقاومت به هپارین ناشی از جداشدگی PTT از سطح واقعی هپارین** مطرح می‌شود دراینصورت برای پایش باید anti-Xa اندازه‌گیری شود. این حالت بیشتر در بیماران دچار **بیماری التهابی** دیده می‌شود که علت آن افزایش سطح فاکتور۸ و سایر پروتئین‌های چسبنده به هپارین است.

۲) LMWH:

LMWH به تدریج به عنوان درمان انتخابی VTE و حوادث حاد کرونری، جایگزین UFH می‌شود. مزیت‌های LMWH نسبت به هپارین عبارتند از:

۱- کاهش اتصال به ماکروفاژها و سلول های اندوتلیال، در نتیجه **افزایش نیمه عمر LMWH**

۲- اتصال کمتر به پروتئین های پلاسمایی و در نتیجه اثرات درمانی ثابت تر در پاسخ به دوز مشخص (بنابراین نیمه عمر قابل پیش بینی دارد بنابراین پایش ندارد.)

۳- کاهش اتصال به پلاکت و فاکتور ۴ پلاکتی و در **نتیجه بروز HIT کمتر**

۴- **کاهش استئوپروز**

نکات:

✓ مشخص شده است که **تمام فراورده های LMWH (دالته پارین Dalteparin، انوکساپارین Enoxaparin، نادروپارین، تینزاپارین)** در پروفیلاکسی VTE و درمان ترومبوز بدون عارضهٔ وریدهای عمقی و آمبولی ریوی علامتدار مثل **UFH مؤثر و بی خطر هستند.**

نکته: دالته‌پارین فقط برای پروفیلاکسی استفاده می‌شود.

✓ در بیشتر بررسی های انجام شده نیازی به پایش وجود نداشته است اما چون درمان با LMWH باعث طولانی شدن PTT نمی شود، در صورت نیاز به پایش فقط با اندازه گیری سطح anti-Xa استفاده می شود.

✓ برای تعویض رژیم LMWH به وارفارین، INR بیمار باید برای ۲ تا ۳ روز در حد مقادیر درمانی باشد. LMWH و وارفارین را می‌توان بصورت همزمان آغاز کرد.

۳- وارفارین:

وارفارین **داروی انتخابی به منظور آنتی کواگولاسیون دراز مدت** و همین طور پیشگیری از عود زودرس ترومبوز، است.

وارفارین باید **طی ۲۴ ساعت اول پس** از مراجعهٔ بیمار با علایم ترومبوآمبولی وریدی و همزمان با هپارین درمانی شروع شود.

نکته: PT، طی چند ساعت پس از شروع وارفارین طولانی می‌شود (به علت کاهش سریع سطح فاکتور VII)؛ ولی تا موقعی که سایر فاکتورهای وابسته به ویتامین K (X و IX ،II) پایین نیایند اثر ضد انعقادی درمانی وارفارین، رخ نمی دهد. (معمولاً برای رسیدن به اثر ضد انعقادی درمانی وارفارین، **به ۴ تا ۵ روز مصرف مقادیر کافی از دارو** نیاز هست).

دوز شروع وارفارین طی ۲ تا ۳ روز **اول ۵ میلی گرم روزانه** است؛ پس از حداقل ۴ روز فقط وقتی که INR در دو روز متوالی بیش از ۲ باشد، می توان UFH یا LMWH را قطع کرد.

✓ تنظیم میزان دوز وارفارین تجویزی، بستگی به شرایطی دارد که زمینه ساز ایجاد ترومبوآمبولی شده است. (جدول زیر)

دامنه‌ی درمانی INR برای وارفارین براساس عامل زمینه ساز

زیر گروه	محدودهٔ INR
- **ترومبوز وریدی:**	
○ درمان	۲-۳
○ پروفیلاکسی	۱/۵-۲/۵
- **دریچه های مصنوعی قلب:**	
● بافت	۲-۲/۵
● مکانیکی	۳-۴
- **فیبریلاسیون دهلیزی:**	
○ پروفیلاکسی	۱/۵-۲/۵
- **ضد انعقادی لوپوسی:**	
● درمان / پروفیلاکسی	۲/۰-۳/۰
● ترومبوامبولی مقاوم	۳/۰-۴/۰
● سندرم آنتی فسفولیپید	۳-۴

✓ **مدت درمان با وارفارین:** هم بر حسب شرایط ترومبوآمبولی وریدی، ریسک بالینی تقریبی بروز خونریزی و پتانسیل عود، فرق می‌کند.

راهنمای طول دورهٔ درمان ضد انعقادی در ترومبوآمبولی وریدی

وضعیت (condition)	طول مدت درمان
- **ترومبوز وریدهای دیستال یا سطحی**	۳ ماه
- **اولین نوبت DVT/PE در نواحی پروگزیمال**	
● در صورت عدم وجود عامل خطر	طولانی مدت
● در صورت وجود عوامل خطر قابل اصلاح (جراحی، تروما)	۳-۶ ماه
● بدخیمی	طولانی مدت
● سندرم آنتی فسفولیپید (APS)	طولانی مدت
● وجود عوامل خطر ترومبوفیلی* ارثی هتروزیگوت	۶ ماه
- **PE/DVT مکرر**	مادام العمر

* عوامل خطر ارثی شامل فاکتور V لیدن، پروترومبین G ۲۰۲۱۰ A ، نقصان آنتی ترومبین III، پروتئین های C و S و بالاخره هیپرهوموسیستئینمی می شود.

✍ **نکته جدید:** بیماران با ترومبوآمبولی ایدیوپاتیک می توانند از جهت خطر عود با استفاده از اندازه گیری D- دایمر ارزیابی شوند: در بیمارانی که اولین اپیزود VTE بدون علت داشته اند، افزایش سطح D- دایمر یک ماه پس از قطع درمان ضد انعقادی خطر بیشتری برای عود VTE دارند.

✓ اگر بیمار پس از قطع وارفارین دچار **ترومبوز وریدی مکرر** شود، باید بدون توجه به اینکه آیا علت مشخصی برای ترومبوفیلی وجود دارد یا نه تحت درمان طولانی مدت ضد انعقادی قرار گیرد.

درمان مقادیر بالاتر از حدود درمانی INR : در حین استفاده از وارفارین INR ممکن است افزایش یابد که می توانند با یا بدون خونریزی باشد:

۱- در بیمارانی که مقادیر INR در آنها به میزان متوسطی افزایش یافته (<۵) و اصلاً خونریزی ندارند یا مختصری دارند، تنها قطع موقت وارفارین و شروع مجدد آن با دوزی کمتر از مقدار قبلی کافی است.

۲- در بیمارانی که بدون خونریزی جدی دارای مقادیر بالای INR (۵ تا ۹) هستند باید استفاده از وارفارین متوقف شود دوزهای پایین ویتامین K خوراکی (۱ تا ۲/۵ mg/day) شروع شود تا به سطح درمانی INR برسند.

۳- در مواقعی که خونریزی فعال شدیدی همراه INR بالا وجود دارد، (به خصوص اگر برای کنترل خونریزی نیاز به عمل جراحی باشد،) تجویز ترکیبی از ویتامین K و FFP به سرعت INR را تصحیح خواهد کرد.

اگر خونریزی شدید شد و نیاز به عمل جراحی داشت FEIBA می‌دهیم.

داروهایی که بر سطح پلاسمایی وارفارین اثر دارند

داروهایی که سطح وارفارین را افزایش می دهند و INR طولانی می شود:

۱. **کاهش کلیرانس وارفارین**
- دی سولفیرام
- مترونیدازول
- تری متوپریم – سولفامتوکسازول

۲. **کاهش اتصال وارفارین به پروتئین‌های باند شونده**
- فنیل بوتازون

۳. **افزایش متابولیسم ویتامین K**
- کلوفیبرات

بطورخلاصه: یه فیل (فنیل بوتازون) تومترو (مترونیدازول) یه دیس (دی سولفیرام) کوکتل (کلوفیبرات) و کلوچه (کوتریموکسازول) خورده رگهاش وا (وارفارین) شده خونریزی کرده!

داروهایی که سطح وارفارین را کاهش می دهند: INR به زیر سطوح درمانی می رسد:

۱. **افزایش متابولیسم وارفارین**
- باربیتورات ها
- ریفامپین

۲. **کاهش جذب وارفارین**
- کلستیرامین

◆ درمان آنتی ترومبوتیک در طی حاملگی:

هپارین (UFH و LMWH) ایمن ترین درمان ترومبوز وریدی در طول حاملگی است. UFH و LMWH (برخلاف وارفارین که موجب آمبریوپاتی شاخص جنینی می شود) از جفت عبور نمی کنند. **وارفارین، همچنین باعث خونریزی جنینی و جداشدگی جفت می شود.**

نکته: داروی ارجح در بارداری LMWH است.

درمان: VTE و PE در دورهٔ حاملگی را باید با UFH وریدی به مدت ۵ تا ۱۰ روز درمان و سپس به وسیلهٔ روش تزریق زیر جلدی دوزهای تعدیل شده UFH ادامه داد. روش جایگزین برای UFH طی حاملگی، استفاده از LMWH است که می توان آن را بدون نیاز به پایش، به شکل یک یا دو تزریق زیر جلدی در روز به بیمار داد. صافی هایی که در ورید اجوف تحتانی و ورید کلیوی کار گذاشته می شوند هم به شکل موفق و بدون عارضهٔ قابل ملاحظه، طی حاملگی مورد استفاده قرار گرفته اند.

در زنان مبتلا به سندرم APS (آنتی فسفولیپید) که باردار شده اند، **باید آسپیرین (۱۶mg) در ترکیب با دوزهای پروفیلاکتیک UFH زیرپوستی** (۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ واحد در هر روز) یا LMWH (جهت به دست آوردن سطح anti-Xa در حد ۰/۱ تا ۰/۳ U/ml) تجویز شود. در موقع دردهای زایمانی و حین آن باید هپارین را قطع نمود.

خطر ایجاد **هماتوم نخاعی** (در صورت استفاده از بی حسی اپی دورال) وجود دارد که با هر دو نوع هپارین (UFH و LMWH) گزارش شده است.

در صورتی که طی زایمان و در زمان بروز دردهای آن PTT طولانی شود، برای خنثی کردن هپارین می توان از سولفات پروتامین استفاده نمود.

برای آنتی کواگولاسیون در دورهٔ بعد از زایمان می توان هپارین یا وارفارین داد که هیچکدام منع مصرفی در دورهٔ شیردهی ندارند. زمانی که تحت درمان طولانی مدت با وارفارین هستند (مثلاً برای بیماری دریچه ای قلب) و می خواهند باردار شوند، باید رژیم آنها به دوزهای ضد انعقادی کامل UFH و LMWH تبدیل شود.

◆ آنتی کواگولاسیون و اعمال جراحی:

- در بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی کمتر از یک ماه تحت درمان با عوامل ضد انعقادی قرار گرفته اند ، جراحی‌های الکتیو را باید تا پایان دوره به تأخیر انداخت؛ اگر چنین بیمارانی حتماً باید تحت عمل جراحی قرار گیرند، **قطع درمان ضد انعقادی و قراردادن صافی موقت در ورید اجوف تحتانی بهترین روش جایگزین خواهد بود.**
- در بیشتر بیمارانی که برای ترومبوآمبولی وریدی، تحت درمان بلندمدت ضد انعقادی با وارفارین بوده‌اند، عموماً قبل از جراحی از هپارین استفاده نمی شود؛ فقط **وارفارین باید حداقل ۴ روز قبل از عمل قطع شود.** تا INR به تدریج به کمتر از ۱/۵ کاهش پیدا کند (این سطح INR برای جراحی بی خطر است). چند ساعت پس از عمل، می توان با اطمینان از هپارین وریدی برای درمان ضد انعقادی استفاده نمود.

نکته: برای بیماران مبتلا به بیماری **ترومبوآمبولیک شریانی** ممکن است لازم باشد که **هپارین درمانی را درست تا موقع عمل ادامه داد** و کمی پس از اتمام جراحی آن را شروع کرد. بعد از یک جراحی بزرگ ممکن است لازم باشد که تجویز ضد انعقاد را برای ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از عمل به تأخیر انداخت.

فصل ۱۷

سرطان اثر زیادی بر کلیه بافت‌های انسان دارد. تقسیم سلول نرمال تحت دو فرآیند قرار دارد:

۱- سیگنال‌های رشد و تقسیم سلول در موارد آسیب جهت ترمیم بافت

۲- مهار کننده‌های رشد و تکثیر

ولی در سلول‌های سرطانی از نظر سیگنال‌های رشد خودکفا هستند و به سیگنال‌های ضد رشد هم پاسخ نمی‌دهند (مقاومت به آپوپتوز)

سایر خصوصا بافت‌های سرطانی:

- آنژیوژنز یا رگ سازی که مسیر لازم جهت تأمین اکسیژن و مواد غذایی لازم را فراهم می‌کند.
- Invasion
- متاستاز
- توانائی سلول‌های تومورال در فرار از دستگاه ایمنی
- ناپایداری ژنومی که سلول سرطانی را قادر به مقاوم شدن در مقابل داروها می‌کند

نکته: اکثر سرطان‌های مهاجم پس از وقوع جهش‌های ژنی متعدد و پشت سرهم ایجاد می‌شوند این جهش‌ها ممکن است در اثر تماس با عوامل محیطی ایجاد شود مثل سیگار یا نور آفتاب، یا ا ختلال در فرآیند ترمیمی DNA رخ دهند مثل موتاسیون P53 یا جهش‌های ارثی باشند مثل کولون FAP و لینچ و یا پستان BRCA2 , BRCA1 و یا ممکن است تک ژنی باشد مثل t(Bcr-abl)

نکته: موتاسیون خانوادگی BRCA1, A2 فرد و خانواده وی را به کانسر پستان و تخمدان مستعد می‌کند.

شناسائی جهش در ژن فعال کننده EGFR در کانسر ریـه NSCLC بسیار مفید است چون داروئی اختصاصی آن وجود دارد.

در حال حاضر تقریباً تمام malignancyها در انسان در اثر موتاسیون در یک، دو یا حتی چند ژن است.

A= انکوژنها:

ژنهایی به نام انکوژن هستند که اگر فعال شوند باعث می شوند تکثیر سلول از تنظیم طبیعی خارج شود و مهار گسیخته گردد.

◆ انواع انکوژن‌ها:

۱) **کروموزوم فیلادلفیا**: جابجایی (۲۲و۹) هنگامی است که پروتوانکوژن abl از کروموزوم ۹، در کنار ژن bcr بر روی کروموزوم ۲۲ قرار گیرد باعث بروز ژنی به نام **bcr-abl** می شود که تیزورین کیناز ایجاد می‌کند و باعث از بین رفتن آپوپتوز سلول می شود.

این انکوژن در CML **دیده می‌شود** و در ۲۰٪ موارد ALLها ی اطفال و بالغین وجود دارد.

۲) **انکوژن دیگر به نام** bcl_2 **که در بیماری CLL دیده می شود** (در ۱۵٪ بیماران).

۳) ترانس لوکاسیون (۲۱و۸) در M_2، AML و (۱۶) inv و (۱۷و۱۵) جزء پروتوانکوژنها هستند.

۴) اونکوژن HER_2 اگر در کانسر پستان باشد پیش اگهی را بد می کند و به درمان جواب نمی‌دهد ولی به دارو بهتر جواب می دهد (آنتی بادی منوکلونال ضد HER-2:trastuzumab) **۲۰٪ کسانی که کانسر breast دارند این ژن را دارند.**

۵) **انکوژن‌های KIT و PDGFR: با تومور استرومای GI و سندرم‌های فامیلیال آن همراه است.**

B = تومور ساپرسورها:

یکسری ژنهای مغلوب در بدن هستند که تومور ساپرسور هستند. در سلولهایی که در حال تکثیر است درصدی خطا وجود دارد که این خطا توسط ساپرسورها اصلاح می شود.

انواع:

۱) **مهمترین ژن تومور ساپرسور در بدن ما P_{53} است.**

(P_{53} آنزیمی است که DNA را ترمیم می‌کند و اگر از بین برود میزان خطا در سنتز DNA افزایش می‌یابد و سلول غیر طبیعی ساخته می‌شود).

کسانی که تومور ساپرسور P_{53} در آنها از بین می رود مستعد کانسر breast، مثانه، کولون، لوسمی ALL و سارکوم می شوند **و اگر این مسئله خانوادگی باشد سندرم Li-Fraumeni نام دارد (به صورت خانوادگی P_{53} ندارند).**

نکته: ژن P_{53} شایعترین ژن جهش یافته در سرطانهای پراکنده و جهش در ژن سرکوبگر، شایعترین علت سرطان ارثی است.

۲) ژن APC (Adenomatose poliposes of coli) جزء تومور ساپرسورهاست.

نکته: بر خلاف روش فعال شدن اونکوژن‌ها، ژن‌های ساپرسور، جهت تومورزایی **نیازمند جهش در هر دو آلل** خود هستند.

۳) **ژن RB1:** جهش در هر دو آلل RB1 باعث رتینوبلاستوم و جهش در یک آلل آن باعث استئوسارکوم، سارکوم نسج نرم، ملانوم و تومور مغزی می‌شود.

◆ اپیدمیولوژی سرطان:

شایعترین سرطان غیرپوستی در زنان پستان و در مردان پروستات است. ولی شایعترین علت مرگ ناشی از سرطان در هر دو جنس سرطان ریه می‌باشد که ۳۰٪ کل مرگ ناشی از سرطان را شامل می‌شود.

در کل از حدود ۳ دهه قبل مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها حدود ۲۰٪ کاهش داشته که بیشتر مربوط به سرطان کولورکتال و پروستات و ریه در مردان و کولورکتال و پستان در زنان بوده است.

نکته: تنها درصد بسیار کوچکی از سرطان‌ها با مدل مندلی به ارث می‌رسند و اغلب در اثر موتاسیون غیرفامیلیال ایجاد می‌شوند برخی نمونه‌های بدخیم‌های اتوزومال غالب عبارتند از: رتینوبلاستوما، MEN، پولیپوز فامیلیال کولون.

برخی بدخیمی‌های شایع شیوع خانوادگی بالا دارند ولی میزان نفوذ ژن معیوب پایین است مثل کانسر پستان یا کولون بدین معنا که در خانواده درجه اول یا دوم یک خانواده ممکن است این بدخیمی‌ها وجود داشته باشد و ژن آن هم به نسل بعدی منتقل شود ولی بدلیل میزان نفوذ پایین سبب بدخیمی در نسل بعدی نشود.

عوامل موتاژن شامل موارد زیر است

۱) **سیگار: مهمترین عامل شناخته شده محیطی می‌باشد.**
شایعترین علت سرطان ریه سیگار است.

یکی از علل شایع سرطانهای سر و گردن سیگار است و تا ۲۰ برابر خطر کلی سرطان را بالا می‌برد.

سیگار در ایجاد کانسر معده، پانکراس، مثانه، کلیه و سرویکس اثر دارد. علت کارسینوژن بودن آن مهار ژن P53 است.

۲) **Passive smoker بودن:** احتمال کانسر ریه در این افراد ۲۵٪ بالاتر است.

۳) **الکل:** مخصوصاً اگر با سیگار همراه باشد SCC دهان ایجاد می کند (SCC هر جا از دستگاه گوارش مثل دهان، مری، حلق را می‌تواند بگیرد الکل احتمال کانسر کبد، رکتوم و breast را نیز زیادتر می کند).

۴) **آزبست:** با دو سرطان ارتباط دارد:

۱. **مزوتلیوما** (با سیگار ارتباط ندارد)
۲. **ریه** (با سیگار ارتباط دارد) دول ۲–۵۴

TABLE 54-2 CANCER RISK FACTORS

LIFESTYLE FACTOR	ASSOCIATED CANCERS
Tobacco	Lung, bronchus, esophagus, head and neck, stomach, pancreas, kidney, bladder, cervix
High alcohol consumption	Liver, rectum, breast, oral cavity, pharynx, larynx, esophagus
Obesity, high dietary fat	Colon, breast, endometrium, kidney, pancreas, esophagus, prostate
Low dietary fiber	Colon
Sedentary lifestyle	Colon, breast
Environmental exposures	
Human papillomavirus: types 16, 18	Cervical
Hepatitis B and C viruses	Liver and hepatocellular cancers
Asbestos	Mesothelioma and other types of lung cancer
Radon	Lung
Ultraviolet radiation	Melanoma, basal and squamous cell carcinomas
Ionizing radiation	Leukemia, thyroid, lung, breast

۵) **بنزن:** ارتباط با AML دارد.

۱. **آرسنیک:** پوست و ریه،
۲. گردو غبار چوب ← کانسر بینی

۶) **پنوموکونیوزیس:** ارتباط با کانسر ریه

۷) **رادیوتراپی:** فرد را به کانسرهای زیر مستعد می‌کند:
۱- پستان ،۲- تیروئید ،۳- ریه ،۴- لوسمی

از جمله سایر موارد تماس با اشعه یونیزه شده کارگران، معدن کاران، بازماندگان بمب‌های اتمی یا انفجارهای اتمی می‌باشند ولی ۸۰٪ تماس انسان با اشعه ناشی از منابع طبیعی بخصوص با رادون است.

و احتمالا رادون دومین علت سرطان ریه می‌باشد تماس بارادون و مصرف سیگار اثر یکدیگر را چندین بار زیادتر می‌کنند.

نکته: انجام مکرر روش‌های تصویربرداری خصوصا CT در سن جوانی سبب افزایش خطر سرطان در سال‌های بعد زندگی می‌شود.

۸) **عوامل عفونی:**

عفونت مزمن شیستوزوما← کانسر مثانه

- **هپاتیت C ,B: سرطان کبد**
- **پاپیلوما ویروس نوع (۱۶و۱۸):** سرویکس
- * HIV: سارکوم کاپوزی، لنفوم نان هوچکین و لنفوم مغز و SCC آنوژنیتال
- EBV نازوفارنکس، بورکیت و لنفوم بعد از پیوند (مغز استخوان و کمتر کبد)
- Adult T-cell lymphoma ← $HTLV_1$
- H-pylori ← مالتوما
 ← لنفوم روده

۹) **داروها** ← داروهای آلکیله کننده که در کموتراپی می‌دهیم.

- **داروهای ABVD** که در هوچکین می دهیم فرد را به شدت مستعد لوسمی می کند و ۱۵-۱۰ برابر خطر لوسمی را در هوچکین بالا می‌برد و در تومورهای توپر (کانسر معده – ریه – breast) ۱۰-۴ برابر بیشتر می‌کند.
- **استروژن** ← در خانمهای منوپوز خطر سرطان اندومتر را زیاد می‌کند. استروژن با سرطان‌های پستان و اندومتر ارتباط دارد.
ترکیبات آندروژن← کانسر پروستات
- **HRT:** تا حدی با سرطان breast در ارتباط است، اگر خانمی در دوران حاملگی با استروژن تماس داشته باشد اگر جنین دختر باشد شاید در دوران نوجوانی کانسرواژن بگیرد.

۱۰) **رژیم غذایی:** غذای پرچرب با کانسر breast و کولون و کانسر اندومتر، کلیه، پانکراس، مری و پروستات در ارتباط است.

مصرف سبزی و میوه‌های تازه باعث کاهش کانسر مری و معده می‌شود ولی اثر مصرف فیبر زیاد روی کانسر کولون هنوز ثابت نشده است (تا حدی رژیمهای پرفیبر مقدار کانسرکولون را کم کرده است ولی روی بروز آدنوم هیچ اثری ندارد).

Screening کانسر

۳ سطح پیشگیری وجود دارد:

۱) سطح اول:

کاهش مواجهه بیمار با ریسک فاکتورهای سرطان به طور مثال:

- ✓ عدم استفاده از سیگار و الکل
- ✓ رژیم کم چرب و پرفیبر
- ✓ کرم ضد آفتاب (پیشگیری از اشعه UV)
- ✓ واکسیناسیون پاپیلوما ویروس: پیشگیری از کانسر سرویکس
- ✓ واکسیناسیون هپاتیت B جهت جلوگیری از هپاتوسلولار کارسینوما
- ✓ استفاده **از تاموکسی فن و رالوکسی فن**
- ✓ **جهت پیشگیری از کانسر پستان**
- ✓ دادن OCP: پیشگیری از کانسر تخمدان
- ✓ **آسپرین (ASA): باعث کم کردن کانسرکولون و ملانوما می‌شود.**
- ✓ تجویز استاتین، قرصهای لیکوپن: پیشگیری از سرطان پروستات (لیکوپن در گوجه فرنگی و تخم کدو زیاد است).

یک برنامه غربالگری مفید باید غیرتهاجمی، ارزان و با ویژگی بالا باشد یعنی موارد مثبت کاذب کمی داشته باشد.

در روش مفید باید زمان شروع و فواصل بین غربالگری بسیار دقیق باشد ولی باید توجه داشت که اغلب روش‌های غربالگری بیشتر کانسرها با رشد آهسته را شناسائی می‌کند زیرا فاز بین شروع بیماری تا علامت‌دار شدن آن طولانی‌تر است و بدین ترتیب تصور شود که سرطان‌هایی که در روش غربالگری زودتر پیدا شده‌اند بیمار عمر طولانی‌تر دارد در حالی که واقعا این بقاء بیشتر ناشی از رفتار تومور است.

در حال حاضر پیشگیری ثانویه یا همان غربالگری فقط در موارد زیر انجام می‌شود:

- کانسر پستان، کانسر دهانه رحم، کانسر کولون و پولیپ کولون و کانسر پروستات

نکته: در افراد high risk برای کانسر ریه انجام CT با دوز پایین اخیرا توصیه شده است.

۲) پیشگیری ثانویه (screening واقعی):

یعنی سرطان را در مراحل اولیه تشخیص بدهیم.

مثلاً با استفاده از ماموگرافی، پاپ اسمیر و کولونوسکوپی.

A. برای کانسر breast ← ماموگرافی از سن ۴۰ سالگی حتماً انجام شود و بعد هر ۲-۱ سال تکرار شود معاینه پستان سالانه می‌باشد.

B. پاپ اسمیر: حداقل ۳ سال بعد از اولین نزدیکی یا حداقل از سن ۲۱ سالگی و بعد از آن هر ۳-۱ سال.

C. غربالگری سرطان کولون: در فرد عادی و بدون سابقه خانوادگی از سن ۵۰ سالگی به بعد انجام شود.

- ✓ باریم انما با کنتراست مضاعف هر ۵ سال
- ✓ یا هر ۵ سال یکبار رکتوسیگموئیدوسکوپی
- ✓ یا هر ۱۰ سال کولونوسکوپی انجام شود.
- ✓ کولونسکوپی مجازی هر ۵ سال

۳) غربالگری ژنتیکی:

برای انواع متعددی از سرطان‌ها، روش‌های بررسی DNA در دسترس هستند. در کل، برای افرادی که سابقه فامیلی قوی برای بیماری دارند، استفاده می‌شوند.

سرطان و ژن‌های درگیر	اقدام پیشگیرانه
پستان: BRCA-2, BRCA-1 TP53, STK-11, PTEN	ماستکتومی پروفیلاکتیک عوامل مربوط به گیرنده‌های اختصاصی استروژن (تاموکسی فن، رالوکسی فن) بهبود شیوه زندگی افزایش شدت غربالگری، شامل انجام MRI پستان
سرطان لوبولار پستان و سرطان معده: (E-Cadherine)CDH-1	گاسترکتومی پروفیلاکتیک ماستکتومی پروفیلاکتیک افزایش شدت غربالگری شامل انجام MRI پستان عوامل مربوط به گیرنده اختصاصی استروژن (تاموکسی فن، رالوکسی فن)
تخمدان: BRCA-2, BRCA-1	برداشتن تخمدان به صورت پروفیلاکتیک قرص‌های ضد بارداری خوراکی
کولون: **- پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)**	کولکتومی پروفیلاکتیک داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی
APC-	تغییرات شیوه زندگی
- سندرم لینچ (HNPCC)	تغییرات شیوه زندگی داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی
- MLH-1, MSH-2	افزایش نظارت (کوتاه کردن خواص غربالگری)
- PMS-2, MSH-6	هیسترکتومی و اوفورکتومی کامل شکمی پروفیلاکتیک
- پولیپوز همراه با -MYH	تغییرات شیوه زندگی
MYH-	داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی کولکتومی پروفیلاکتیک
سرطان رحمی: **PMS-2, MSH-6, MSH-2, MLH-1, PTEN**	هیسترکتومی پروفیلاکتیک و افزایش نظارت

نکات مربوط تومورهای توپر

سرطان ریه

۱) انواع SCC: معمولاً به صورت ضایعه‌ای **داخل برونشی که در مرکز قرار گرفته است** خود را نشان می دهد و اغلب با هیپرکلسمی پارانئوپلاستیک همراه ست.

۲) آدنوکارسینوم شایع ترین سرطان ریه است که اغلب در افراد غیر سیگاری دیده می شود. و بیشتر به صورت **ندول محیطی ریه** ظاهر می شود.

۳) کارسینوم برونکوآلوئولار ریه، با ندول های متعدد و ارتشاح بینابینی مشخص می شود. تولید خلط در این سرطان ممکن است خیلی زیاد باشد.

۴) تومورهای Large Cell از همهٔ انواع کمتر دیده می شوند.

۵) کارسینوم Small Cell، شدیداً با مواجه با سیگار، مرتبط است. سندرم های پارانئوپلاستیک (مثل SIADH و سندرم کوشینگ)شایع است تقریباً **همیشه به صورت یک تومور درشت مرکزی** همراه با درگیری مدیاستن خود را نشان می دهد.

ژنتیک کانسر ریه:

شامل از دست رفتن آلل 3p، انکوژن های K-ras، c-erbB-1 و c-erbB-2 در NSCLC (مثل اونکوژن های p53 و Rb) و فعالیت تلومراز است.

سرطان های سر و گردن

استعمال سیگار، مصرف الکل و بهداشت ضعیف دهان و دندان با گسترش سرطان های سر و گردن در ارتباط هستند.
سرطان های نازوفارنکس با ویروس اپشتاین بار (EBV) ارتباط دارند.
HPV-16 یک عامل خطر شناخته شده برای سرطان اوروفارنکس (لوزه) است.
فاکتور اصلی پیش آگهی آنها ، بار تومور و درگیری یا عدم درگیری عقده های لنفاوی آن ناحیه است.

کارسینوم آنال

احتمال پیدایش سرطان آنال در افرادی که به ویروس پاپیلوم انسانی و همینطور ویروس HIV آلوده هستند،بیشتر است.

سرطان پانکراس

اغلب با **سیگار کشیدن** ارتباط قوی دارد. گروه اندکی به شکل ارثی و در اثر جهش در ژن های p16 و BRCA2 رخ می دهند. در ۷۵ درصد یا کمتر از افراد مبتلا، سطح شاخص تومور CA19-9 بالا می رود. با دیابت ارتباط مستقیم دارد ولی ارتباطی با الکل و قهوه ندارد.

نکته: غربالگری اشخاص دارای خطر بالای ابتلای به هپاتوسلولارکارسینوم (HCC) به وسیلهٔ اندازه گیری سطح **آلفافیتوپروتئین**(AFP) امکان‌پذیر است. حتی در مراحل اولیهٔ HCC هم به طور معمول سطح AFP بالا می رود.

سرطان مثانه

شیوع آن در کشورهای توسعه یافته زیادتر است و در مردان ۴ برابر زنان است پس متوسط تشخیص ۷۵ سالگی است.

مهمترین ریسک فاکتور شناخته **شده مصرف سیگار است**

سایر RFها:

تماس با موارد آروماتیک مثل ضایع رنگ، لاستیک و یا عفونت مزمن با انگل شیستوزوما هماتوبیوم. **استعداد ژنتیکی در آن دخیل است بطوری که در خانواده درجه اول بیماران شیوع کانسر مثانه دو برابر بیشتر است.**

شایعترین پاتولوژی سرطان مثانه در ۹۰٪ موارد کارسینوم سلول ترانژیشنال (TCC) است.
۱۰٪ بقیه شامل: آدنوکارسینوما، SCC، Small cell و درصد کمتری نوروآندوکرین.

شایعترین تظاهر بالینی آن هماچوری بدون درد است سایر علائم: تکرر ادرار، فوریت ادرار ، دیزوری و در موارد پیشرفته درد پهلو و لگن و انسداد حالب است.

نکته: در ۷۵٪ موارد تازه تشخیص داده شده کانسر اوروتلیال مثانه تومور از عضله عبور نکرده است و در ۲۵٪ موارد تهاجم به دیواره عضلانی دارند.

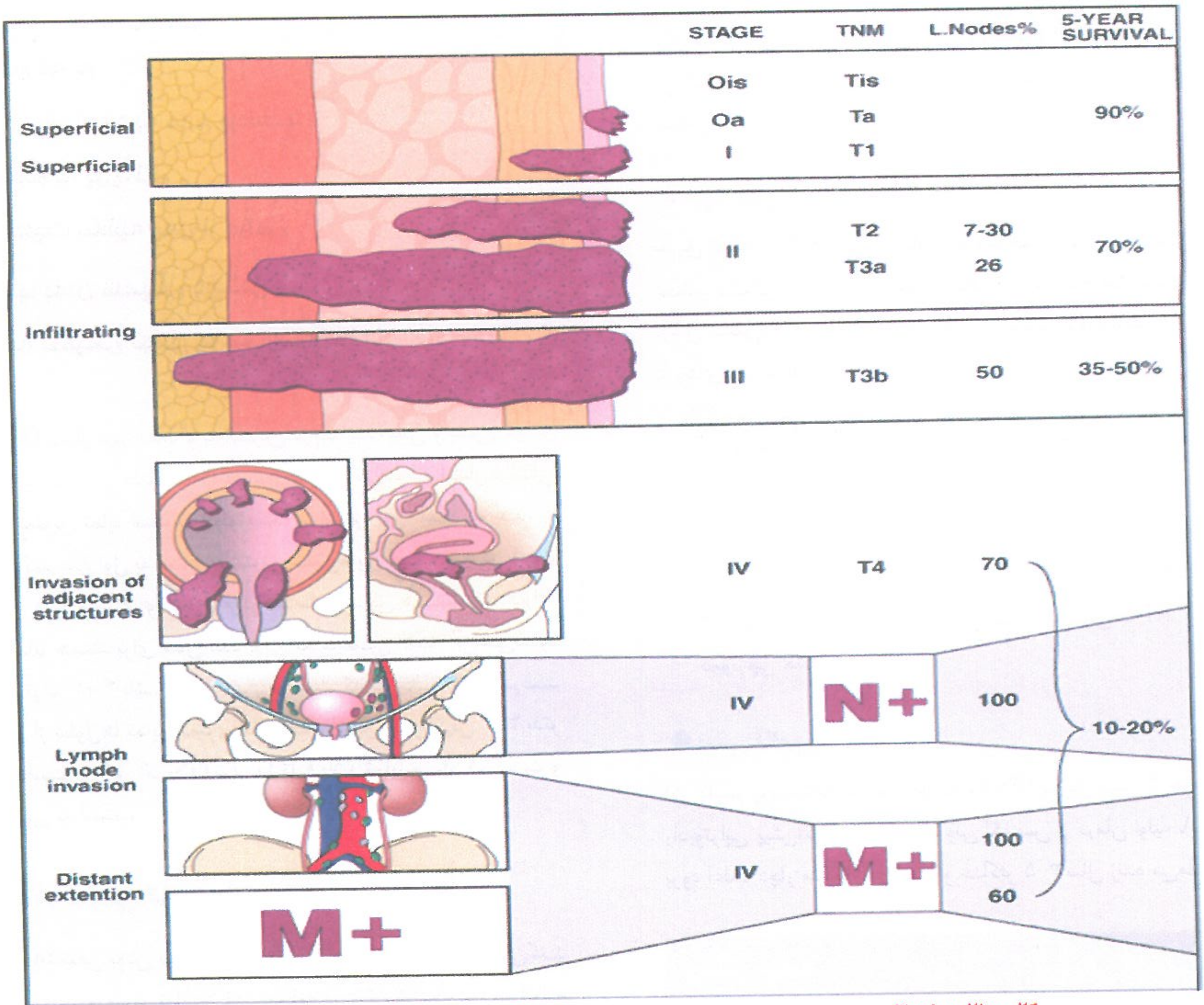
◆ تشخیص:

به عنوان **اولین اقدام** در موارد مشکوک باید سیستوسکوپی سرپائی به همراه جمع‌آوری ادرار جهت سیتولوژی انجام داد.
قدم دوم: تحت بیهوشی باید TURBT: Transurethral Resection of Bladder Tumor به همراه در برداشتن عضله مثانه انجام شود چون درگیر بودن یا نبودن عضله مثانه نقش مهمی در نحوه درمان دارد.
قدم سوم: انجام CT شکم و لگن و قفسه سینه در مواردی که تهاجم به عضله وجود دارد لازم است اگر علائم در استخوانی وجود داشته باشد باید Bone Scan انجام شود.

◆ درمان:

اگر تومور به عضله نرسیده باشد و یا به عبارتی کارسینوم درجا insitu باشد درمان آن فقط شامل TURBT+ تزریق ماده سیتوتوکسیک مثل میتومایسین یا تزریق BCG است و در موارد وسیعتر سیستکتومی لازم است ولی اگر تهاجم به عضله داشته باشد باید رادیکال سیستکتومی+ لنفادنکتومی دوطرفه لگنی لازم است و اگر امکان جراحی نبود و یا فرد تمایل به جراحی نداشته رادیوتراپی اقدام بعدی است.
در موارد متاستاتیک کانسر مثانه درمان کموتراپی پالیاتیویا تسکینی است که داروی ارجح ترکیب GEMZAR+ Cisplatine است که بقاء حدود ۱۵-۱۴ ماه ایجاد می‌کند و فقط ۱۵-۵٪ این گروه عمر طولانی‌تری دارند.

نکته: بیماران دچار کانسر مثانه با درجه پایینLow Grade که به عضله هم تهاجم ندارند میزان بقاء کم نشده و امید به زندگی آنان شبیه افراد سالم است.



کانسر مثانه Staging

سرطان پروستات

شایعترین سرطان در میان مردان است و از هر ۶ مرد یک نفر مبتلا به آن می‌شوند ولی در اغلب موارد بدلیل ماهیت رشد آهسته آن اکثریت بیماران در اثر کانسر پروستات فوت نمی‌کنند.

اندازه‌گیری متوالی PSA به عنوان تست غربالگری روی بروز موارد جدید اثر گذاشته است ولی کماکان میزان موارد جدید بسیار بالا می‌باشد.

عوامل خطر ابتلا به کانسر پروستات:

- سن بالا: اغلب بالای سن ۶۵ سال بروز می‌کند
- نژاد: در سیاهپوستان شایعتر است
- فاکتورهای تغذیه: چاقی و مصرف زیاد چربی حیوانی
- عوامل ژنتیکی : مثل BRCA1, A2 ، ، سندرم لینچ

نکته: مردی که یکی از اقوام درجه اولش کانسر پروستات داشته باشد احتمال ابتلای وی ۱۰-۴ برابر می‌شود.

نکته: عوامل زیر سبب کم شدن ریسک کانسر پروستات نمی‌شوند: مصرف مواد آنتی‌اکسیدان، لیکوپن، میوه و سبزی، مکمل‌های ویتامین E و سلنیوم.

نکته: مصرف مهار کننده‌های 5α ردوکتاز مثل فیناستراید و دوتاستراید سبب کاهش حدود ۲۵٪ در بروز کانسر پروستات می‌شوند ولی بدلیل داشتن عوارض زیاد اغلب زیاد استفاده نمی‌شوند.

پاتولوژی کانسر پروستات: شایعترین (۹۵٪) پاتولوژی آن آدنوکارسینوما است و درصد کمتری شامل SCC، سارکوم و نوروآندوکرین است که پیش‌آگهی بدتری دارند و در موارد مشکوک به کانسر که با بالا رفتن PSA و نتایج DRE (Digital Rectal Exame) معلوم می‌شود اولین اقدام بیوپسی سوزنی با کمک سونوگرافی می‌باشد و حداقل باید ۱۲ بیوپسی برداشته شود پس از تشخیص درصورتیکه ضایعه متاستاتیک وجود نداشته باشد و باید حتما قبل از جراحی CT شکم و لگن و اسکن استخوان انجام شود درمان ارجح رادیکال پروستاتکتومی است که شامل برداشتن پروستات، سمینال وزیکول و غدد لنفاوی (درصورت درگیر بودن) می‌باشد.

عوامل موثر بر پیش‌آگهی:

- حجم تومور
- گسترش تومور به خارج پروستات
- تهاجم به پری‌آنال
- وضعیت حاشیه پس از جراحی
- درگیر بودن سمینال وزیکول
- درجه بدخیمی تومور یا همان GS=Gleason Score

درجه GS بسیار مهم است و بر اساس درجه بدخیمی و طرح تمایز سلول‌های تومورال عدد ۵ تا ۱ به سلول‌ها داده می‌شود و امتیاز ۵ نشان دهنده کمترین تمایز است و پاتولوژیست بر اساس این اعداد دو عدد را ذکر می‌کند عدد اول به معنای بیشترین سلول‌هایی است که در بافت سرطانی دیده می‌شود و عدد دوم درصد سلول‌هایی هستند که دارای درجه تمایز هستند برای مثال عدد ۴+۳ که مجموع GS=7 می‌شود ولی می‌تواند ۳+ ۴ باشد و این بدین معناست که در حالت ۳+۴ درصد بیشتری از سلول‌ها تمایز کمتری داشته‌اند بنابراین پیش‌آگهی ۳+۴ بدتر از ۴+۳ است. در کل اگر GS بین ۱۰ تا ۸ باشد تمایز بسیار کم است و پیش‌آگهی بد است.

◆ علائم بالینی کانسر پروستات:

نکته: منفی بودن بیوپسی پروستات کانسر پروستات را رد نمی‌کند و در موارد ضروری می‌توان از غدد لنفاوی بزرگ شده و یا ضایعات استخوانی بیوپسی برداشت.

چون در درصد کمی از بیماران حتی با وجود PSA پایین (کمتر از 1ngr/mL) امکان وجود کانسر پروستات وجود دارد به همین دلیل میزان طبیعی PSA وجود ندارد از طرفی امکان دارد سطح PSA پس از DRE، انزال، عفونت و انسداد مجاری ادراری بالا برود و هر چند از PSA به عنوان تست غربالگری استفاده می‌شود ولی شواهدی دال بر کاهش مرگ و میر ناشی از کانسر پروستات وجود ندارد.

علائم شایع شامل: تکرر و فوریت ادرار، شب ادراری، تأخیر در شروع ادرار علائم شایع هستند و علائم کمتر شایع: هماچوری، Hematospermia

در DRE توده نامتقارن و ندول احتمال کانسر پروستات را زیادتر می‌کند.

درمان کانسر پروستات: درمان اولیه برای کلیه بیماران رادیکال پروستاتکتومی است ولی عوارض آن شامل بی‌اختیاری ادراری و اختلال در نعوظ است و در مواردی که بیمار کاندید جراحی نیست و یا تمایل به جراحی ندارد می‌توان از ترکیب رادیوتراپی + هورمون درمانی که شامل سرکوب FSH، LH و در نتیجه کاهش ترشح تستوسترون است استفاده کرد. در موارد کانسر متاستاتیک می‌توان از آنالوگ‌های طولانی‌اثر LHRH مثل Microrelin، Decapeptid با یا بدون مهار کننده‌های گیرنده آندروژن مثل Flutamide استفاده کرد و در این شرایط اگر پس از ۶ ماه از استفاده هورمون تراپی سطح PSA غیرقابل شناسائی شود پیش‌آگهی خوب است.

◆ عوارض هورمون تراپی:

تعریق شبانه، گرگرفتگی، اختلال نعوظ، اضافه وزن، کاهش حجم عضله، خستگی، کاهش تراکم استخوان و سندرم متابولیک. جهت درمان استئوپروز و متاستاز به استخوان در کانسر پروستات می‌توان از داروهای زیر استفاده کرد:

۱- ترکیبات پیس‌فسفونات مثل Zolendronic Acid

۲- مهار کننده لیگاند RANK در استئوکلاست‌ها مثل denosumab، در نهایت اغلب بیماران به درمان هورمونی و ضد آندروژنی که به درمان عقیم سازی معروف هستند مقاوم می‌شوند که به این بیماران Castration Resistance Prostatic Cancer یا CRPC گفته می‌شود. بیماران CRPC کاندید کموتراپی هستند.

◆ پیش آگهی:

اگر کانسر پروستات محدود باشد با GS پایین پس از جراحی یا رادیوتراپی پیش‌آگهی خوب است ولی اگر پس از درمان اولیه PSA بالا برود اغلب دچار متاستاز می‌شوند و حداکثر ۵-۳ سال زنده می‌مانند.

سرطان بیضه

شایعترین سن بروز آن ۴۰-۲۰ سالگی است و در مردان سفیدپوست پنج برابر سیاه‌پوستان است.

ریسک فاکتورها شامل : کریپتورکیدیسم، سابقه فامیلیال یا شخصی کانسر بیضه می‌باشد.

نکته: ارکیدوپکسی برای کریپتورکیدیسم قبل از بلوغ احتمال کانسر بیضه را کم می‌کند.

۹۵٪ کانسرهای بیضه از جنس Germ Cell هستند و بقیه شامل لنفوم، Stromal Sex Cord Tumor و بندرت آدنوکارسینوم Rete testis.

Germ Cell Tumor: GCT ها خود به دو دسته سمینوما و غیرسمینوما تقیسم می‌شوند.

خود نان سمینوما NSGCT دارای انواع زیر هستند:

- Embryonal
- Teratoma
- Yolk Sac Tumor
- Choriocarcinoma

زمانی به تومور بیضه سمینوما گفته می‌شود که ۱۰۰٪ تومور از بافت سمینوم باشد و حتی اگر درصد کوچکی از تومور از جنس غیرسمینومی باشد آنرا جزء NSGCT تقسیم بندی می‌کنند.

نکته: اگر تومور بیضه با سطح بالای α-FP همراه باشد چون سمینوما α-FP ترشح نمی‌کند بدون توجه به هیستوپاتولوژی باید تومور NSGCT در نظر گرفته شود.

علائم بالینی: اغلب لمس توده سفت و بدون درد شایعترین تظاهر کانسر بیضه است.

سایر علائم غیرشایع: آتروفی بیضه، ژنیکوماستی، دردکمر، بیماری ترومبوآمبولیک.

اولین اقدام تشخیصی انجام سونوگرافی اسکروتوم است و اگر شک وجود داشته باشد بدون بیوپسی باید اقدام به جراحی و ارکیدکتومی از طریق اینگواینال صورت گیرد و ارکیدکتومی یا بیوپسی ترانس اسکروتال بدلیل احتمال انتشار به خارج بافت بیضه کنترااندیکه می‌باشد.

باید قبل و پس از جراحی سطوح BhCG-AFP و LDH اندازه‌گیری شود.

جهت رد متاستاز و Staging باید CT شکم و لگن و CT یا گرافی قفسه سینه انجام داد.

نکته: درناژ لنفاوی بافت بیضه به غدد لنفاوی رتروپیتوان است.

I=Staging : تومور محدود به بیضه است بدون درگیری غدد لنفاوی

II=Staging : **regional** یا درگیر بودن غدد لنفاوی رتروپریتوئن وی بدون متاستاز

III=Staging : تمام موارد متاستاز به جزء غدد لنفاوی رتروپیتوئن می‌باشد مثل سایر ارگان‌ها و غدد لنفاوی لگنی

نکته: یک فرم دیگری وجود دارد که به آن بیماری منتشر گفته می‌شود Disseminated Disease و شامل موارد زیر است:

۱- تمام موارد مرحله III
۲- مرحله I یا II که پس از ارکیدکتومی سطوح AFP یا BhCG هنوز بالا باقی‌مانده‌اند.
۳- مرحله II با حجم تومور بالا: Bulky stage II

درمان: درمان مرحله I سمینوم و NSGCT ارکیدکتومی است.

اقدامات پس از جراحی بستگی به شرایط بیمار و سطح AFP و BhCG دارد. ریسک عود در سمینوم پس از جراحی مرحله I ۱۸٪ و برای NSGCT ۳۰٪ است.

اقدامات پس از جراحی مرحله I

سمینوما:

- یا تحت نظر گرفتن
- رادیوتراپی
- کموتراپی تک دارویی با کاربوپلاتین

NSCGT پس از جراحی مرحله I:

- تحت نظر گرفتن و یا
- خارج کردن غدد لنفاوی رتروپریتوئن RPLND و یا
- یک کورس کموتراپی سه دارویی BEP

مرحله II سمینوما: پس از جراحی اگر حجم تومور زیر 5cm باشد توصیه به رادیوتراپی می‌شود ولی اگر بالای 5cm باشد کموتراپی ترکیبی با BEP یا EP

مرحله NSGCT II: اگر پس از جراحی سطح مارکرهای AFP یا BhCG بالا باقی پس از جراحی بماند و یا حجم تومور بالای 5cm باشد و یا بالای ۶ غدد لنفاوی درگیر باشد و یا یک غده لنفاوی یا بیشتر بالای 2cm باشد توصیه به کموتراپی ترکیبی می‌شود در غیراینصورت RPLND یا تحت نظرگرفتن توصیه می‌شود.

مرحله III: در این مرحله در هر دو نوع تومور توصیه به کموتراپی ترکیبی تا سه کورس می‌شود و در مورد NSGCT اگر توده‌ای پس از کموتراپی باقی بماند باید با جراحی خارج شود ولی در مورد توده‌های باقیمانده سمینوما توصیه به پیگیری می‌شود مگر اینکه این توده در PET افزایش برداشت را نشان دهند که باید با جراحی خارج شوند پس در مورد سمینوما پس از کموتراپی حتما توصیه به انجام PET می‌شود.

میزان بقاء:

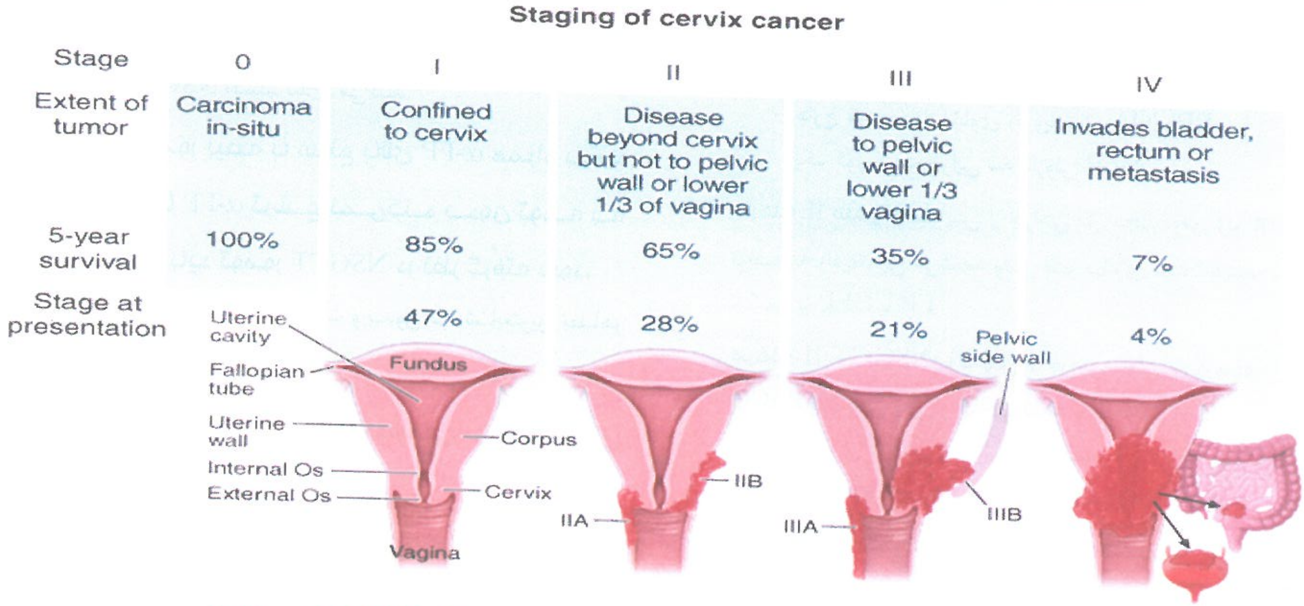
مرحله I: ۹۹٪
مرحله II: ۹۶٪
مرحله III: ۷۵٪

سرطان تخمدان

میزان بروز سرطان تخمدان با **افزایش سن** زیاد می شود. سایر عوامل خطرساز عبارتند از: **عدم بارداری و درمان جایگزینی با استروژن (بدون پروژسترون)، چاقی، سابقهٔ خانوادگی سرطان پستان و مواجهه با تالک.**

نکته: استفاده از OCP، حاملگی متعدد و شیردهی، بستن لوله و هیسترکتومی باعث **کاهش خطر ابتلای** به سرطان تخمدان می شود.

غربالگری: هیچ آزمایش اسکرینینگ مؤثری برای سرطان تخمدان وجود ندارد، گرچه در زنانی که یک خویشاوند درجهٔ اول مبتلا به بیماری داشته اند، اولتراسونوگرافی از طریق واژن و نشانگر تومور CA-125 می تواند سودمند باشد.



تصویر آناتومیک مراحل کانسر سرویکس که با موقعیت و گسترش تومور، دفعات بروز علائم و بقا ۵ ساله مشخص می‌گردد

سرطان سرویکس

سرطان های گردن رحم و نئوپلازی داخل اپی تلیال سرویکال یا CIN در زنان آلوده به HIV و خانم های مبتلا به عفونت با ویروس پاپیلوم انسانی از ساب تیپ های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳ و ۳۵ شایعتر است.

نکته: سیگار کشیدن، تعداد بالای بارداری، تضعیف ایمنی و مصرف درازمدت ضدبارداری خوراکی ممکن است در تداوم عفونت HPV و پیشرفت به سمت سرطان سرویکس نقش داشته باشد.

سرطان پستان

شایعترین کانسر در بین زنان است و نسبت زن/مرد = ۹۹/۱ است.

عوامل خطر ابتلا به کانسر پستان:

- مهمترین عامل افزایش سن است
- سابقه فامیلی کانسر پستان
- نولی پاریته یا اولین حاملگی پس از سن ۲۵سالگی
- منارک زودرس
- یائسگی دیررس
- چاقی
- استفاده طولانی مدت از استروژن اگزوژن
- مواجهه با اشعه یونیزاسیون (پرتوتابی)
- سابقه کانسر پستان دریک فرد احتمال بروز کانسر در پستان طرف مقابل را بالاتر می‌برد.

نکته: فقط ۵٪ بیماران مبتلا به کانسر پستان دارای ژن A2 یا BRCA1 هستند.

نکته مهم: چه زمانی باید احتمال وجود ژن A2 یا BRCA1 را تست کرد:

۱. وجود چندین عضو یک خانواده که به کانسر پستان مبتلا هستند
۲. سابقه شخصی یا خانوادگی سرطان پستان در مردان
۳. سرطان دو طرفه پستان در یک فرد
۴. سرطان پستان در سن پایین (قبل از سن ۵۰-۴۵ سالگی)
۵. وجود همزمان سرطان پستان و تخمدان در یک فرد
۶. نژادهای خاص پرخطر مثل یهودی‌های اشکنازی

Screening: اغلب کانسرهای پستان پس از کشف یک توده و بدنبال آن انجام ماموگرافی پیدا می‌شوند .

نکته: ماموگرافی در جمعیت‌های پرخطر یا با خطر متوسط سبب کاهش مرگ و میر ناشی از کانسر پستان شده است.

در اغلب مطالعات غربالگری با ماموگرافی را هر یک یا دو سال از سن ۴۰ سالگی تا ۵۰ سالگی و از ۷۴-۵۰ هر سال توصیه می‌کنند.

(تذکر: در کتاب هاریسون دو منبع ذکر شده است؛ یک منبع ACS: از سن بالاتر و مساوی ۴۰ سال برای تمام زنان ماموگرافی سالیانه را ذکر کرده است و بر اساس منبع USPSTF: زنان مسن ۴۹-۴۰ سال تصمیم بصورت فردی گرفته شود. زنان ۷۴-۵۰ سال هر ۲ سال یکبار و بالا و مساوی ۷۵ سال هر سال توصیه می‌شود)

نکته: MRI غربالگری + ماموگرافی در زنانی که سابقه خانوادگی قوی دارند و یا سایر استعدادهای ژنتیکی را دارند توصیه می‌شود.

توجه: اگر یک توده قابل لمس در پستان پیدا شد حتی اگر تغییرات دیاگنوستیک و تیپیک در ماموگرافی یا MRI پستان یافت نشود باید توده مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد.

جهت Staging کامل تومور باید توده بطور کامل به همراه غدد لنفاوی آگزیلاری همان طرف بطور کامل خارج شوند در درصدی از بیماران می‌توان احتمال درگیر بودن غدد لنفاوی را قبل از عمل از راه ارزیابی غدد لنفاوی نگهبان (Sentinel) پیدا کرد.

نکته: اگر ۱- قطر تومور بالای 5cm باشد ($T3\geq5cm$) و یا ۲- درگیری غدد لنفاوی اگزیلاری وجود داشته باشد (N+) نیاز به سایر اقدامات تشخیصی مثل CT قفسه سینه و شکم و اسکن استخوان هم وجود دارد و اگر دو شرط بالا وجود نداشته باشد نیاز به اقدامات تصویربرداری اضافه وجود ندارد.

نکته: کمتر از ۱۰٪ زنان در هنگام مراجعه کانسر متاستاتیک دارند.

پاتولوژی:

شایعترین شکل سرطان پستان آدنوکارسینوما با منشأ مجاری شیری است که به آن

۱- Invasive Ductal Carcinoma(IDC) گفته می‌شود
۲- دومین پاتولوژی ذکر شده شایع Ductal Carcinoma (DCIS) insitu است که سلول‌های تومورال از غشاء پایه عبور نکرده‌اند.
۳- مورد سوم Lobar Carcinoma
۴- موارد نادرتر شامل Tobular و موسینوس می‌باشد این مورد پیش‌آگهی بهتری دارند.

نکته: یک فرم لوکال کانسر وجود دارد که معرف به کانسرهای التهابی پستان هستند که اغلب تشخیص بالینی دارند و تغییرات پوست بصورت ادم و اریتم پوست شبیه پوست پرتقال (Peaud' Orange) بدون توده قابل لمس دارند.

پس از بیوپسی یا جراحی توده باید بافت پستان از نظر گیرنده‌های هورمونی یا فاکتور رشدی ارزیابی شود سه نوع گیرنده روی بافت پستان می‌تواند وجود داشته باشد:

۱- Estrogen Receptor (ER)
۲- Progestron Receptor (PR)
۳- Human Epithelial Receptor 2 (HER2)

وجود یا نبود این سه گیرنده نقش بسیار مهمی در پیش‌آگهی بیماران دارد بطوری که در بیماران Triple Negative پیش‌آگهی بسیار بد می‌شود و در این بیماران احتمال مثبت بودن BRCA بالاتر می‌باشد.

درمان کانسر پستان:

درمان استاندارد فعلی شامل خارج کردن توده یا Lumpectomy و بدنبال آن رادیوتراپی به بقیه بافت پستان می‌باشد ولی در تومورهای بزرگتر و یا Multifocal و یا سابقه کانسر پستان یا رادیوتراپی به پستان اغلب برداشتن کل پستان یا ماستکتومی انجام می‌شود.

انجام کموتراپی قبل از جراحی یا Neoadjuant احتمال حفظ پستان را بالاتر می‌برد در بیماران ناتوان‌تر توصیه به انجام جراحی + هورمون‌تراپی بجای رادیوتراپی می‌شود.

نکته: در موارد DCIS بزرگ یا مولتی فوکال نیاز به ارزیابی غدد لنفاوی زیر بغل وجود دارد در غیراینصورت فقط جراحی+ هورمون‌تراپی (اگر ER یا PR یا HER2 مثبت باشد) بدون کموتراپی کفایت می‌کند.

پس از جراحی IDC انجام کموتراپی یا هورمون تراپی بقائ کلی را زیادتر و میزان عود را کمتر می‌کند.

نکته: در زنانی که BRCA1 یا BRCA2 مثبت است چون ریسک ابتلا به کانسر پستان یا تخمدان در آنها بسیار بالاست باید تحت ماستکتومی دوطرفه و برداشتن دوطرفه تخمدان بصورت پروفیلاکتیک قرار گیرند و اگر زیر بار جراحی نمی‌روند باید غربالگری با معاینه، ماموگرافی و MRI بصورت منظم و با فاصله کوتاهتر صورت گیرد.

هنوز در مورد استفاده پروفیلاکتیک از تاموکسی‌فن در بیماران پرخطر بحث وجود دارد شایعترین مکان‌های عود کانسر پستان عبارتند از: استخوان، کبد، ریه و مغز.

نکته: اگر بیماران IDC گیرنده هورمونی مثبت داشته باشند (ER+ ، PR+) و متاستاز فقط محدود به غدد لنفاوی یا استخوان باشد پروگنوز بهتری نسبت به گیرنده منفی و یا متاستاز به کبد و ریه و مغز دارند.

در بیماران HER2+ از داروی مهار کننده این گیرنده بنام Trastuzumab یا Herceptin به مدت یکسال استفاده می‌شود که سبب بهبود پیش‌آگهی شده است.

در موارد متاستاز استخوانی استفاده از بیس فسفونات وریدی مثل پامیدرونات و زولندرونیت سبب کاهش درد استخوان و احتمال شکستگی می‌شود.

◆ پیش آگهی:

در کل در زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه می‌توان انتظار یک عمر طبیعی را داشت و در موارد پیشرفته هم بقاء با درمان‌های جدید بالاتر رفته است. در بیمارانی که سابقه ابتلا به سرطان پستان دارند احتمال بروز سرطان در همان پستان و یا طرف مقابل بیشتر است و نیاز به دقت بیشتری دارند ولی حتی در این بیماران چیزی فراتر از معاینه بالینی توسط خود بیمار و پزشک و تصویربرداری‌های معمولی ندارند و هیچ آزمایش خونی یا تصویربرداری خاصی لازم نیست.

درمان با آنتراسایکلین‌ها احتمال بروز MDS ،AML و نارسائی قلبی را در دراز مدت بالاتر می‌برد. Trastuzumab احتمال کاردیومیوپاتی را زیادتر می‌کند.

توصیه‌های لازم پس از تکمیل درمان: استفاده از رژیم‌های کم چرب، ورزش مداوم، محدودیت مصرف الکل و تا ۳ سال اول پس از درمان هر ۶-۳ ماه یکبار و پس از ۳ سال هر سال تحت معاینه فیزیکی و شرح حال قرار گیرند و هر سال پس از تکمیل درمان ماموگرافی انجام شود و بجز موارد فوق هیچ درمان اضافه و یا آزمایش خونی یا تصویربرداری شامل CT و MRI لازم نمی‌باشد.

عوارض سرطان

◆ ترومبوزهای همراه با سرطان:

حوادث ترومبوتیک شریانی و وریدی دومین علت اصلی مرگ در سرطان ها است. حوادث شریانی شامل سکته مغزی و قلبی است. VTE در یک پنجم مبتلایان به سرطان رخ می دهد و با کاهش بقا همراهی دارد. وضعیت هیپرکواگولوپاتی در مبتلایان سرطان، در نتیجه فعال شدن سیستم انعقادی با سلول های نئوپلاستیک رخ می دهد. سرطان های پانکراس، معده، ریه و لنفوم به طور ویژه با VTE همراهی دارند. شیمی درمانی خطر VTE را به میزان بیشتری افزایش می دهد. عوامل خطر دیگر که با VTE همراهی دارند، شامل مصرف تاموکسیفن، چاقی، گذاشتن CVP، شرح حال قبلی مصرف و استفاده از عوامل اریتروپویزیس است.

نکته جدید: سطوح ترومبوسیتوز و لکوسیتوز، سطوح فاکتور بافتی و P- سلکتین، پیش بینی کننده VTE باشند.

در بیماران سرطانی در اثر بیماری یا عوارض درمانی احتمال DVT آمبولی ریه و ترومبوز عروق شکمی بالاتر می‌باشد.

در بیماران بستری جهت پیشگیری می‌توان از UFH یا LMWH یا فونداپارینوکس استفاده کرد. در صورت ایجاد ترومبوز درمان خط اول استفاده از LMWH مثل dalteparin توصیه می‌شود و بدلیل تداخل اثر وارفارین با داروهای کموتراپی و یا نامناسب بودن وضعیت تغذیه بیماران و مقاومت نسبی بیماران به وارفارین، این دارو توصیه نمی‌شود.

در صورت شکست درمانی با LMWH یا خونریزی فعال فیلتر IVC توصیه می‌شود.

◆ نوتروپنی تب دار (FN):

نوتروپنی تب دار (FN) عارضه شایع شیمی درمانی است و به صورت شمارش نوتروفیل خونی کمتر از $0/5 \times 10^9$ /L با درجه حرارت بدنی بیش از ۱۰۱°F (۳۸/۳° C) تعریف می شود.

اکثر بیماران دچار FN به صورت اولیه، در بیمارستان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف مورد درمان قرار می گیرند تا زمانی که پاسخ کشت ها آماده شود. عوامل رشد میلویید ممکن است جهت تسریع بهبود وضعیت نوتروفیلی مورد استفاده قرار گیرند. میزان بروز FN می تواند با استفاده از عوامل رشد پروفیلاکتیک (با یا بدون آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک) یا کاهش دوز شیمی درمانی یا تأخیر آن، کاهش داده شود.

اقدامات اولیه عبارتند از: پروفایل کامل بیوشیمی، CBC Diff ، کشت خون، U/A و CXR . اغلب چون ارگانیسمی در کشت‌ها بدست نمی‌آید توصیه به درمان تجربی می‌شود مثل Cefipim یا Tazocin برای پوشش گرم منفی و سودوموناس و اگر شک به MRSA وجود دارد (موکوزیت، عفونت پوستی و عفونت کاتتر) باید وانکومایسین هم اضافه کرد و اگر تب + نوتروپنی ادامه‌دار و طولانی شد باید ضدقارچ هم اضافه شود. داروها حداقل باید تا زمانی که ANC>500 برسد ادامه یابد.

از نظر شدت داروهای کموتراپی به سه دسته تقسیم می‌شود تهوع و استفراغ حاد به معنای شروع تهوع زیر ۲۳ ساعت اول است و تهوع تأخیری در طی ۵-۲ روز پس از درمان است و نوع سوم پیش‌گیرانه یا anticipatory است که فرد پس از چند بار کموتراپی قبل از شروع درمان علائم تهوع و استفراغ را دارد . اینحالت در زنان جوان شایعتر است. در کسانی که سابقه مصرف مقادیر زیاد الکل دارند احتمال تهوع و استفراغ کمتر است.

◆تهوع و استفراغ ناشی از کموتراپی:

NAUSEA AND VOMITING RISK WITH CANCER THERAPY			
EMETIC RISK	PERCENTAGE OF PATIENTS AFFECTED	REPRESENTATVE AGENTS	RECOMMENDED PREVENTIVE ANTIEMETIC
High	>90	Cisplatin, high-dose cyclophosphamide	NK1 antagonist+ deramethasone+ 5HT3 antagonist
Moderate	30-90	Oxaliplatin, doxorubicin, irinotecan	5HT3 antagonist+dexamethasone
Low	10-30	Paclitaxel, etoposide , gemcitabine	Dexamethasone or 5HT3 antagonist or dopamine antagonist
Minimal	<10	Vincristine , bleomycin	Not needed

علت تهوع:

۱- اثر مستقیم بر مرکز تهوع در مغز با مکانیسم واسطه‌های دوپامین، سروتونین و ماده P

۲- اثر مستقیم روی دستگاه گوارش

درمان: بهترین اقدام تجویز کوکتل درمانی چند ساعت قبل از شروع کموتراپی است مهار کننده گیرنده نوروکینین شامل aprepitant + مهار کننده گیرنده سروتونین 5HT3 شامل کیتریل+دگزامتازون جهت کنترل تهوع و استفراغ تأخیری بهترین دارو تجویز دگزامتازون است. داروی دوم برای موارد حاد و تأخیری Olanzapine است.

جهت کنترل فرم anticipatory بنزودیازپین‌ها مثل کلونازپام مفید هستند.

◆فشار روی نخاع:

شایعترین عارضه عصبی تومورها است. شایعترین بیماری که cord comp می‌دهد سرطان پستان و بعد ریه است علل ناشایعتر لنفوم، سارکوم، مالتیپل میلوما، کانسر پروستات، و بندرت RCC می‌باشد.
شایعترین مکانی که نخاع تحت فشار است منطقه توراسیک (70%) بعد لومبوساکرال (۲۰٪) و کمتر گردن می‌باشد.

شایعترین علامت درد پشت به صورت ثابت و مبهم می‌باشد درد پیشرونده که با عطسه، سرفه، و خم کردن تنه به سمت جلو و خوابیده به پشت بدتر می‌شود (وجه افتراقی هرنی دیسک است که با خوابیدن بهتر می شوند). شاید درد رادیکولر بدهد که اغلب دو طرفه است (برعکس در دیسک که معمولاً یکطرفه است).

علایم نورولوژیک هم به آهستگی پیدا می‌شوند (ضعف عضلات پروگزیمال، پارستزی، آتاکسی حسی و اختلال اتونوم) و در صورت عدم درمان منجر به فلج هر دوپا می‌شود. اگر زیر L2 یا L1 را درگیر کند می‌تواند سندرم دم اسبی ایجاد کند.

ضعف حرکتی در هنگام تشخیص شایعتر است (۸۵٪ موارد) و اغلب دوطرفه است و نقایص حسی شیوع کمتری دارند و اختلال اسفنکتری بسیار دیررس هستند.

نکته: رادیوگرافی ساده در ۸۰٪ بیماران دچار درد غیرطبیعی است و علایم مهم آن شامل تخریب پدیکل و کلاپس بادی مهره است. برای تایید تشخیص MRI یا CT اسکن انجام می‌شود. MRI بهترین اقدام تشخیصی است و حتی اگر علائم لوکال وجود داشته باشد باید کل نخاع را با MRI بررسی کرد.

عوامل پیش آگهی بد در فشار نخاع:

۱- زمین گیر شدن

۲- اختلالات اسفنکتری

درمان:

اولین اقدام درمانی تجویز کورتون هر چه سریعتر می باشد و اگر طناب نخاعی فقط در یک نقطه تحت فشار باشد باید بلافاصله جراحی و سپس رادیوتراپی شود. پس قدم اول و بهتر جراحی است و رادیوتراپی جنبه تسکینی دارد.

اگر هنوز اختلال حس، حرکت و اسفنکتر ایجاد نشده باشد و یا متاستاز متعدد باشد و یا تومور به رادیوتراپی حساس باشد اولین قدم **رادیوتراپی** است (بخصوص مالتیپل میلوما). در مواردی که تومور حساس به کموتراپی است مثل ژرم سل تومور، لنفوم و SCLC درمان ارجح کموتراپی است.

◆ سندرم سوپریور و ناکاوا (SVC):

انسداد SVC یا به علت فشار آدنوپاتی مجاور آن است یا بعلت ترومبوز که معمولاً به علت تهاجم مستقیم تومور ایجاد می شود. وقتی انسداد ایجاد شود وریدهای کولترال بزرگ می شوند هر چقدر level انسداد پایین تر باشد یعنی به قلب نزدیکتر باشد پیش آگهی بدتر است.

شایعترین سرطانی که سندرم SVC ایجاد می کند کانسر ریه مخصوصاً small cell است و بعد، لنفوم، کانسر breast و ژرم سل تومور.

بیماریهای غیر بدخیم که SVCS می دهند شامل موارد زیر است:

۱- فیبروزمدیاستن

۲- هیستوپلاسموز

۳- داشتن CV line، Pace maker

علایم: شامل برجسته شدن رگهای گردن و صورت ۵۰٪، سردرد، قرمزی چشم، ادم صورت می‌باشد. **علائم بیمار با دراز کشیدن و خم شدن به جلو بدتر می‌شود.**

سایر علایم به صورت تنگی نفس (۷۵٪)، سرفه، ادم دست، دیس فاژی می‌باشد معمولاً خشونت صدا ندارند ولی سیانوز دارند.

تشخیص:

قدم اول CXR ساده که در آن پهن شدن مدیاستن (۶۴٪) و پلورال افیوژن (۲۵٪) دیده می‌شود، ولی بهترین راه تشخیص CT اسکن می‌باشد.

نکته: سندرم SVC، stage سرطان را بالاتر نمی‌برد.

اگر سرطان بیمار هنوز تشخیص داده نشده قبل از درمان حتماً باید نمونه بافت داشته باشیم تا منشأ تومور را بفهمیم. SVCS کشنده نیست و فرصت درمان داریم.

نکته: قبل از انجام بیوپسی نباید از کورتون یا پرتوتابی استفاده کرد. درمان‌های اولیه شامل بالا نگه داشتن سر، دیورتیک و استروئید است. بهبودی علامتی تا دو هفته بدست می‌آید ولی موقتی است باید درمان سیستمیک آغاز شود.

درمان: برای small cell carcinoma و لنفوم و GCT **بهترین درمان کموتراپی است** یا کموتراپی + رادیوتراپی **ولی بقیه را اول رادیوتراپی می کنیم (شامل NSCLC و سایر تومورها).**

◆ هیپرکلسمی:

در تمام سرطانها دیده می‌شود و **بطور شایعتر در کانسر پستان و SCC و مالتیپل میلوما** (با مکانیسم استئولیتیک) دیده می‌شود.

نشانه end stage بودن سرطان است.

علل هیپرکلسمی در سرطان‌ها:

۱- ترشح PTH related peptide (شایعترین علت)

۲- فعالیت اوستئولیتیک

۳- ارتباط با ویتامین D

علائم: علائم بالینی هیپرکلسمی ناشی از سرطان به سرعت افزایش کلسیم بستگی دارد نه به مقدار کلسیم (کلسیم اگر کم کم بالا رود بیمار بهتر تحمل می‌کند) علایم شامل موارد زیر است:

خستگی، بی حالی، تهوع، استفراغ، برادی کاردی، QT کوتاه و کاهش سطح هوشیاری و اغما.

◆ درمان:

اگر فردی هیپرکلسمی خفیف داشته باشد، نیاز به بستری ندارد

تعریف هیپرکلسمی خفیف:(تمام معیارهای زیر را داشته باشد):

۱- مقدار کلسیم زیر ۱۲ باشد
۲- تهوع شدید نداشته باشد ولی مختصری یبوست داشته باشد.
۳- قادر به خوردن مایعات باشد.
۴- کانفیوژن نداشته باشد.
۵- کراتینین بالا نباشد.
۶- ریتم قلبی نرمال باشد.
۷- یک نفر از بیمار مراقبت کند.

بهترین درمان در هایپرکلسمی خفیف:

۱- کموتراپی جهت بیماری اصلی
۲- خوردن مایعات کافی
۳- تجویز لازیکس خوراکی
۴- قطع ویتامین A، D، کلسیم، پرهیز دیورتیک تیازیدی و NSAID
۵- تزریق پامیدرونات هفتگی
۶- جهت پیشگیری از هیپرکلسمی استفاده روزانه از تزریق زیر جلدی **نیترات گالیوم** توصیه می‌شود.

اگر این کرایتریا را نداشت بیمار باید حتماً در بیمارستان بستری شود.

درمان در بیمارستان:

۱) **اول دادن مایعات:** نرمال سالین (بین 300-400cc در ساعت برای ۴-۳ ساعت) و به محض بهبودی دارو می دهیم. پس همزمان مایع و دارو نمی‌دهیم. بعد از برقراری برون‌ده ادراری خوب دارو می‌دهیم.

۲) **بهترین دارو: Zolendronic Acid IV (مهار استئوکلاست)** می‌باشد. (عارضه آن تب و میالژی است) و تا چند روز طول می‌کشد که اثر آن دیده شود.

۳) **فورزماید قدم سوم است:** باز جذب کلسیم را در بازوی ضخیم صعودی هنله مهار می‌کند و باعث دفع ادراری آن می‌شود

۴) **نیترات گالیم (مهار استئوکلاست می‌دهد و باعث طبیعی شدن کلسیم در ۸۰٪ موارد می‌شود)**

۵) **کلسی‌تونین SC:** عامل ضعیفی برای کاهش کلسیم است ولی به سرعت عمل می‌کند (بخصوص برای کوما وتحریک پذیری قلبی مفید است) می‌تواند همزمان با پامیدرونات و گالیوم استفاده شود ولی بیشتر در مواردی که به ۴ داروی فوق جواب ندهد استفاده می‌شود و در موارد اورژانسی کاربرد دارد.

۶) **کورتون:** فقط برای گروهی که به درمان‌های فوق جواب نمی‌دهند استفاده می‌شود و کمتر درمان اولیه است.

۷) **دیالیز در مبتلایان به CRF** بکار می‌رود

نکته: معمولاً کلسیم بالا در مراحل انتهایی سرطانها ایجاد می‌شود و survival در بیماران معمولاً زیر ۱ ماه است (یعنی هیپرکلسمی پیش آگهی را بد می‌کند).

◆ سندرومهای پارانئوپلاستیک:

در همه سرطانها به ۲ دلیل ایجاد می‌شود:

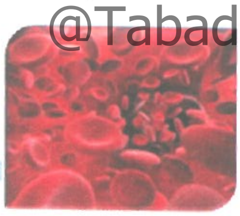
۱. به خاطر تولید اتوآنتی بادی
۲. به خاطر تولید هورمونهای نابجا

نکته: شایعترین علامت پارانئوپلاستیک در همه سرطانها هیپرکلسمی است که به علت **PTH realated peptide** می‌باشد.

سایر سندرمهای پارانئوپلاستیک:

- **کوشینگ به علت تولید ACTH نابجا** (شایعترین علت آن تومور small cell و سپس کارسینوئید است. ولی در تومورهای پانکراس یا حتی فئوهم ایجاد شود).
- **SIADH** در تومورهای مغز، سر و گردن وریه می‌تواند ایجاد شود.
- **اریتروسیتوز** در RCC و هپاتوما دیده می‌شود.
- دژنراسیون مغز، میاستنی گراو، سندرم ایتون لامبرت در کارسینوم small sell ایجاد می‌شود (به علت تولید آنتی بادی).
- **اپسوکلونوس و میوکلونوس:** در نوروبلاستوم کودکان دیده می‌شود.

فصل ۱۸ پیشگیری و تشخیص زودرس سرطان



از طریق راه‌های زیر انجام می‌شود:
- آموزش و عادت‌های سالم
- پیشگیری شیمیایی از سرطان
- پیشگیری از سرطان با انجام جراحی

قطع مصرف سیگار

مصرف تنباکو، یک **فاکتور خطر جدی و قابل اجتناب** برای بیماری قلبی عروقی، بیماری ریوی و سرطان است. (حدود یک سوم خطر مرگ زودرس مرتبط با تنباکو) که عمده مرگ و میر آن به علت **بیماری قلبی عروقی** است تا سرطان.

نکته: سرطان ریه و سرطان‌های حنجره، دهانی حلقی، مری، کلیه، مثانه، پانکراس و معده همگی با تنباکو در ارتباط هستند.

تعداد سیگارهای مصرفی در روز و مقدار استنشاق دود سیگار، با خطر مرگ در اثر سرطان ریه مرتبط است و در کسانی که مصرف سیگار را قطع کرده‌اند، میزان مرگ و میر ۱۰ ساله وابسته به سرطان ریه، ۵۰-۳۰ درصد کمتر از افرادی است که به مصرف ادامه می‌دهند. همچنین قطع مصرف سیگار و اجتناب از آن، بیشتر از سایر فعالیت‌های سلامت عمومی باعث افزایش طول عمر می‌شود.

نکته: Passive smoking هم سبب سرطان ریه و سایر بیماری‌های قلبی ریوی در افراد غیرسیگاری می‌گردد.

توجه: افراد سیگاری که کاملا ترک می‌کنند، نسبت به کسانی که به تدریج تعداد سیگارهای مصرفی را کم می‌کنند یا مصرف را به سمت سیگارهای با قطران کمتر یا نیکوتین کمتر تغییر می‌دهند، بیشتر احتمال موفقیت دارند.

برنامه تحقیقات اجتماعی برای ترک سیگار (COMMTT) یک برنامه ۴ ساله است، که نشان می‌دهد افرادی که مصرف کمی دارند (کمتر از ۲۵ سیگار در روز) به احتمال بیشتری از پیام ساده ترک و برنامه‌های ترک سود می‌برند (نسبت به افرادی که هیچ مداخله‌ای دریافت نکرده‌اند).

افراد شدیدا سیگاری نیاز به برنامه ترک وسیع‌تری دارند که شامل مشاوره، راهکارهای رفتاری و افزودنی‌های دارویی مانند **جایگزین نیکوتین** (آدامس، برچسب، اسپری، آب نبات و فرم استنشاقی)، **بوپروپیون و یا وارنیکلین** می‌شود.

نکته: مصرف یک یا دو **سیگار برگ** در روز، خطر سرطان‌های دهانی و مروی را دو برابر می‌کند، مصرف روزانه سه یا چهار سیگار برگ، خطر سرطان‌های دهانی را بیش از ۸ برابر و سرطان مری را ۴ برابر، افزایش می‌دهد. **خطرات مصرف گهگاهی مشخص نیست.**

تنباکوی جویدنی، ارتباط سرطان‌زایی با پوسیدگی‌های دندانی، التهاب لثه، **لوکوپلاکی دهانی و سرطان دهان** دارد. اثرات سیستمیک تنباکوی بدون دود ممکن است خطر ابتلا به دیگر سرطان‌ها را افزایش دهد.

اصلاح رژیم غذایی

رژیم‌های با چربی بالا، خطر سرطان‌های پستان، کولون، پروستات و اندومتریوم را افزایش می‌دهد. این سرطان‌ها، بیشترین بروز و مرگ و میر را در فرهنگ غربی دارند.
رژیم پرفیبر، با کاهش خطر پولیپوز کولونی و سرطان تهاجمی کولون همراه است. همچنین **رژیم‌های پرفیبر می‌توانند خطر سرطان پستان و پروستات** را با جذب و غیرفعال سازی پروموتورهای استروژنی و آندورژنی سرطان در رژیم غذایی، **کاهش دهند.**

نکته: مطالعات نشان داده‌اند که دریافت چربی کمتر، سرطان‌های تهاجمی پستان را کاهش نداده است. همچنین میزان بروز سرطان کولورکتال با تعدیل رژیم غذایی نیز کاهش نیافته است.

نکته: شواهد علمی اخیر، ارزش ضد سرطان‌زایی مکمل‌های ویتامین، مواد معدنی یا تغذیه‌ای را در مقادیر بیشتر از یک رژیم متعادل، حمایت نمی‌کنند.

اجتناب از نور خورشید

سرطان‌های پوست غیرملانومایی (BCC و SCC) به وسیله **تماس تجمعی با پرتو UV القا می‌گردند. در حالی که تماس حاد متناوب با نور خورشید** و آسیب ناشی از نور خورشید **با ملانوما در ارتباط هستند.** همچنین آفتاب سوختگی، به خصوص در دوران کودکی و بلوغ، ممکن است با افزایش خطر ملانوما در دوران بزرگسالی همراه باشد.

نکته: ضد آفتاب‌ها خطر کراتوز آکتنیک را که پیش‌ساز سرطان سلول سنگفرشی پوست است، کاهش می‌دهند، اما ممکن است خطر ملانوم کاهش نیابد. ضد آفتاب‌ها از سوختگی جلوگیری می‌کنند، اما ممکن است فرد را تشویق کند که مدت طولانی‌تری در معرض نور خورشید بماند و ممکن است طول موج‌هایی از انرژی که سبب ملانوم می‌شوند را فیلتر نکنند. معاینه شخصی برای خصوصیات رنگدانه پوستی مرتبط با سرطان پوست (مانند کک و مک) توسط خود افراد، می‌تواند در تشخیص افراد در معرض خطر بالا کمک کننده باشد.

نکته: **عوامل خطر ملانوما** شامل **حساسیت به آفتاب سوختگی، تعداد زیاد خال‌های ملانوسیتیک خوش‌خیم و خال‌های آتیپیک است.**

نکته: **فعالیت فیزیکی** با **کاهش خطر سرطان کولون و پستان** همراه است.

نکته: چاقی، خطر سرطان‌های کولون، پستان (زنان بعد از یائسگی)، اندومتریوم، کلیه (RCC) و مری را افزایش می‌دهد، اگرچه اثبات نشده است.

توجه: نظریه‌ای مطرح است که **بافت چربی** به عنوان یک **مخزن** برای آروماتاز است که تولید استروژن را تسهیل می‌کند.

پیشگیری شیمیایی از سرطان

عوامل آغاز کننده: **تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی** که منجر به اختلال بافتی می‌شوند و می‌توانند ارثی باشند یا از طریق تأثیر محیط ایجاد شوند.

سرطان‌زاهای محتمل	
عوامل سرطان‌زا[1]	**سرطان یا نئوپلاسم همراه**
عوامل آلیکلان	لوسمی میلوئید حاد، سرطان مثانه
آندروژن‌ها	سرطان پروستات
آمین‌های آروماتیک (رنگ‌ها)	سرطان مثانه
آرسنیک	سرطان ریه، پوست
آزبستوز	سرطان ریه، پلور، صفاق
بنزن	لوسمی میلوسیتیک حاد
کروم	سرطان ریه
دی‌اتیل بسترول (قبل زایمان)	سرطان واژن (سلول Clear)
ویروس اپشتاین بار	لنفوم بورکیت، لنفوم سلول T نازال
استروژن	سرطان اندومتریوم، کبد، پستان
اتیل الکل	سرطان کبد، مری، سر و گردن
هلیکوباکتر پیلوری	سرطان معده، لنفوم MALT معده
ویروس هپاتیت B یا C	سرطان کبد
ویروس نقص ایمنی انسان	لنفوم غیرهوچکین، سارکوم کاپوسی، کارسینوم سلول سنگفرشی (به خصوص مسیر ادراری- تناسلی)
ویروس پاپیلوما انسانی	سرطان گردن رحم، سرطان سر و گردن
ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی (HTLV-1)	لوسمی/لنفوم سلول T بالغین
عوامل تضعیف کننده ایمنی (آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، گلوکوکورتیکوئید)	لنفوم غیرهوچکین
اشعه یونیزه کننده (درمانی یا تشخیصی)	سرطان پستان، مثانه، تیروئید، بافت نرم، استخوان، هماتوپویتیک و موارد دیگر
گاز نیتروژن موستارد	سرطان ریه، سر و گردن، سینوس‌های بینی
غبار نیکل	سرطان ریه، سینوس‌های نازال
فناستین	سرطان لگنچه کلیه و مثانه
هیدروکربن‌های پلی‌سایکلیک	سرطان ریه، پوست (به خصوص کارسینوم سلول سنگفرشی پوست اسکلروتال)
شیستوزومیازیس	سرطان مثانه (سلول سنگفرشی)
نور خورشید(UV)	سرطان پوست (سلول سنگفرشی و ملانوما)
تنباکو (شامل موارد بدون دود)	سرطان مسیر فوقانی مجاری هوایی- گوارشی، سرطان مثانه
وینیل کلرید	سرطان کبد (آنژیوسارکوم)

۱– عواملی که تصور می‌شود، به عنوان آغاز کننده و یا پیشبرنده سرطان عمل می‌کنند.

عوامل پیشبرنده: عواملی که سبب پیشرفت سلول آغازین در فرآیند سرطان‌زایی می‌شود و فنوتیپ را تغییر می‌دهند مثل هورمون‌ها.

◆ پیشگیری شیمیایی از سرطان قسمت فوقانی مجاری هوایی - گوارشی:

بیماران درمان شده‌ی SCC ریه، مری، حفره‌ی دهانی و گردن در معرض خطر (۵٪ هر سال) ایجاد سرطان ثانویه مجاری فوقانی هوایی هستند و قطع مصرف سیگار به طور واضحی ایجاد سرطان ثانویه در آنها را کاهش نمی‌دهد، اگرچه خطر سرطان در افرادی که هیچ گاه بدخیمی نداشتند را می‌کاهد.

همچنین عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی دهانی مخصوصا HPV-16، خطر **سرطان اوروفارنکس** را افزایش می‌دهد.

این ارتباط حتی در صورت عدم وجود دیگر فاکتورهای خطر از جمله سیگار کشیدن یا مصرف الکل نیز وجود دارد. از طرفی این اعتقاد وجود دارد که **عفونت با HPV دهانی عمدتا از طریق جنسی** منتقل می‌شود. در نهایت با کشف واکسن HPV ممکن است میزان سرطان اوروفارنکس کاهش یابد.

نکته: **لکوپلاکی دهانی** یک ضایعه پیش‌بدخیم شایع در افراد سیگاری، به عنوان نشانگر متوسطی جهت اعمال فعالیت پیشگیری شیمیایی در برخی شرایط شده است که **پاسخ به درمان با افزایش رسپتور بتا اسید رتینوئیک** (RAR-β) همراه است و **درمان با دوزهای بالای نسبتا سمی ایزوترتینوئین** سبب فروکش کردن لکوپلاکی دهان می‌شود. با این وجود، زمانی که درمان قطع می‌شود، **عود می‌کنند** که مطرح کننده نیاز به تجویز طولانی مدت است.

نکته: دوزهای قابل تحمل‌تر ایزوترتینوئین در پیشگیری از سرطان سر و گردن، مفید نبوده و همچنین در پیشگیری از بدخیمی‌های ثانویه بیماران درمان شده مراحل اولیه سرطان سلول‌های غیرکوچک ریه، شکست خورده است.

نکته: بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان ریه به طور واضحی در دریافت کنندگان سیگاری **بتاکاروتن** بیشتر است در حالی که **آلفاتوکوفرول** اثری بر مرگ و میر ناشی از سرطان ریه ندارد و مدرکی شاهد تداخل این دو دارو هم وجود ندارد.

از طرفی بیماران مصرف کننده **آلفاتوکوفرول، بروز بالاتری از حملات خونریزی دهنده** دارند.

این در حالی است که مطالعه سلامت پزشکان نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی در خطر سرطان ریه در مصرف کنندگان بتاکاروتن وجود ندارد.

◆ پیشگیری شیمیایی از سرطان کولون:

NSAIDs: نتایج اولیه مطالعات بالینی مطرح می‌کنند که NSAIDها، از جمله پیروکسیکام، سولینداک و آسپیرین ممکن است از تشکیل **آدنوما** پیشگیری کنند یا سبب فروکش شدن **پولیپ‌های آدنوماتوز** شوند. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که بروز سرطان کولورکتال در حدود ۲۲ درصد و بروز آدنوم کولورکتال به اندازه‌ی حدودا ۲۸ درصد، با مصرف منظم آسپیرین کاهش می‌یابد.

با این وجود **آسپیرین هیچ اثری بر روی بروز سرطان کولون یا آدنوم آن در افرادی که هیچ سابقه قبلی از ضایعات کولونی تا ۱۰ سال بعد از درمان ندارند، نداشته است.**

خطر نسبی بروز آدنوم کولون در افرادی که سابقه‌ی قبلی آدنوم دارند، بعد از یک سال از درمان حدود ۱۸درصد کاهش می‌یابد.

نکته: با توجه به افزایش خطر حوادث قلبی عروقی در افراد استفاده کننده از **مهارکننده‌های COX-2**، این عوامل برای پیشگیری شیمیایی در جمعیت عمومی **مناسب نمی‌باشد.**

کلسیم: مطالعات اپیدمیولوژیک مطرح می‌کنند که رژیم‌های پرکلسیم، خطر **سرطان کولون** را می‌کاهد.

کلسیم به صفرا و اسیدهای چرب متصل می‌شود که سبب تکثیر اپی‌تلیوم کولونی می‌گردد . همچنین تماس داخل مجرایی با این عوامل را می‌کاهد.

نکته: مطالعات نشان داده‌اند که مکمل کلسیم خطر مطلق **عود پولیپ آدنوماتوز را تا ۷٪ در ۴ سال کاهش** می‌دهد.

با این وجود در مطالعات اولیه سلامت زنان، استفاده ترکیبی از کلسیم کربنات و ویتامین D بروز سرطان کولورکتال مهاجم را در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت کردند کاهش نداده است.

HRT: زنانی که بعد از یائسگی، استروژن به همراه پروژستین مصرف می‌کنند در مقایسه با تا ۴۴ درصد خطر کمتری برای ابتلا به سرطان کولورکتال دارند. این درحالی است که **خطر سرطان سینه و قلب و عروق را به صورت نسبی افزایش می‌دهد.**

استاتین: یک مطالعه مورد شاهدی نشان داد که استاتین بروز سرطان کولورکتال را می‌کاهد. در حالی که هیچ مطالعه‌ی کنترل شده تصادفی این فرضیه را بیان نکرده است.

◆ پیشگیری شیمیایی از سرطان پستان:

تاموکسیفن یک **ضد استروژن با فعالیت آگونیستی نسبی استروژن** در بعضی بافت‌ها مانند اندومتریوم و استخوان است . یکی از اعمال آن، **افزایش فاکتور تغییر شکل دهنده رشد** بتا است که تکثیر سلول‌های بافت پستان را کاهش می‌دهد.

عملکردهای مختلف تاموکسیفن بر روی سرطان‌ها شامل موارد زیر است:

- کاهش تعداد سرطان‌های جدید پستان در پستان غیرمبتلا، بیش از یک سوم و کاهش بروز کلی سرطان پستان
- کاهش شکستگی‌های استخوانی افزایش اندکی در خطر سرطان اندومتر، سکته مغزی، آمبولی ریه و ترومبوز ورید عمقی.

نکته: **رالوکسیفن نسبت به تاموکسی‌فن بیشتر با کاهش سرطان پستان غیرتهاجمی همراه است** ولی در خطرات سایر سرطان‌ها، شکستگی‌ها، بیماری ایسکمیک قلبی و سکته مغزی مشابه هستند.

توجه: به علت آنکه مهارکننده‌های آروماتاز در درمان‌های ادجوانت سرطان پستان بسیار موثرتر از تاموکسیفن هستند، امید است که آنها بسیار موثرتر در پیشگیری سرطان پستان عمل کنند.

◆ پیشگیری شیمیایی از سرطان پروستات:

فیناستراید و دوتاستراید (مهار کننده ۵- آلفا ردوکتاز) تولید فرم فعال تستوسترون را مهار و از تکثیر سلول‌های پروستات جلوگیری می‌کند. در مردان در خطر سرطان پروستات که ۷ سال تحت درمان با آن قرار گرفتند به طور معناداری خطر سرطان پروستات کاهش یافته است.

با این حال **هنوز مشخص نیست که آیا فیناستراید یا دوتاستراید خطر سرطان پروستات را در مردانی که غربالگری نشده‌اند، کاهش می‌دهد یا نه.**

نکته: تاثیر **سلنیوم و آلفاتوکوفرول** (ویتامین E) نیز تا به امروز مشخص نشده است.

◆ واکسن و پیشگیری از سرطان:

تعدادی از عوامل عفونی، سرطان ایجاد می‌کنند. برای مثال هپاتیت B و C در ارتباط با سرطان کبد هستند، بعضی از ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPV) در ارتباط با سرطان رحم و سرو گردن می‌باشند و هلیکوباکترپیلوری همراه با آدنوکارسینوم معده و لنفوم معده است.

واکسن‌ها به جهت حفاظت در برابر این عوامل، ممکن است خطر سرطان‌های همراه را کاهش دهند.

واکسن هپاتیت B در پیشگیری هپاتیت و هپاتومای ناشی از عفونت مزمن هپاتیت B موثر است.

یک واکسن چهار ظرفیتی HPV (گونه‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و۱۸ HPV را پوشش می‌دهد) و یک واکسن دو ظرفیتی (گونه‌های ۱۶ و ۱۸ HPV را پوشش می‌دهد) در ایالت متحده در دسترس می‌باشند.

HPV نوع ۱۶ و ۱۸ باعث ایجاد سرطان گردن رحم می‌شوند و انواع ۶ و ۱۱ موجب پاپیلومای تناسلی می‌شود.

نکته: در زنانی که قبلا دچار عفونت باگونه‌های HPV نشده‌اند ثابت شده است که واکسن‌ها کارایی بالایی در جلوگیری از گونه‌های مقاوم مخصوصا عفونت‌های HPV دارند.

نکته: **واکسن در دختران و زنان ۲۶-۹ سال توصیه می‌شود.** کاهش این دسته از HPV می‌تواند بیش از ۷۰٪ سرطان‌های رحم را در جهان کاهش دهد.

پیشگیری از سرطان با انجام جراحی

- برداشتن سرویکس به روش کونیزاسیون در زنان با دیسپلازی شدید و حتی گاهی هیسترکتومی بدنبال آن
- کولکتومی در بیماران دچار FAP یا کولیت اولسراتیو
- ماستکتومی دو طرفه پروفیلاکتیک برای پیشگیری سرطان پستان در میان زنان با استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان سینه (تاثیر این روش بر روی مرگ و میر ناشناخته می‌باشد)
- اوفورکتومی به صورت پروفیلاکتیک برای جلوگیری از ابتلا به سرطان‌های تخمدان و پستان در میان زنان با خطر ابتلای بالا.

نکته: مطالعات نشان داده است که **انجام اوفورکتومی پروفیلاکتیک در بیماران دارای موتاسیون‌های ژنتیکی خطر نسبی سرطان پستان را حدودا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد.**

- اریکیکتومی به عنوان یک روش موثر محرومیت از آندروژن در سرطان پروستات

غربالگری سرطان

- غربالگری در افراد بی‌علامت و سالم که در معرض خطر بالای ایجاد سرطان هستند، توصیه می‌شود.
- اعتبار غربالگری یا توانایی تشخیص بیماری یک تست با چهار شاخص توضیح داده می‌شود: حساسیت، ویژگی، شاخص اخباری مثبت و شاخص اخباری منفی

نکته: شاخص‌های اخباری به طور قوی وابسته به شیوع بیماری هستند.

- غربالگری زمانی بسیار مفید، کارآمد و اقتصادی خواهد بود که بیماری هدف در جمعیت مورد غربالگری شایع باشد. برای آنکه غربالگری با ارزش باشد، باید ویژگی بالایی داشته باشد، اگرچه حساسیت نیاز نیست زیاد بالا باشد.

ارزیابی ارزش یک آزمون تشخیصی[1]

	شرایط موجود	شرایط غایب
آزمون مثبت	a (مثبت حقیقی)	b (مثبت کاذب)
آزمون منفی	c (منفی کاذب)	d (منفی حقیقی)
حساسیت (sensitivity)	نسبت افراد دارای شرایط که آزمونشان مثبت است: a/(a+c)	
ویژگی (specificity)	نسبت افراد بدون شرایطی که آزمونشان منفی است: d/(b+d)	
ارزش اخباری مثبت (PPV)	نسبت افراد با آزمون مثبت که شرایط را دارند: a/(a+b)	
ارزش اخباری منفی	نسبت افراد با آزمون منفی که شرایط را ندارند: d/(c+d)	
شیوع ، حساسیت و ویژگی، PPV را می‌سنجند		
$PPV = \frac{\text{شیوع} \times \text{حساسیت}}{(\text{شیوع} \times \text{حساسیت}) + (1 - \text{شیوع})(1 - \text{حساسیت})}$		

۱– برای بیماری‌هایی با شیوع کم مانند سرطان، ویژگی ضعیف، اثر جانبی قابل ملاحظه‌ای بر PPV دارد زیرا تنها بخش کوچکی از آزمون‌های مثبت، مثبت حقیقی هستند.

خطاهای بالقوه آزمون‌های غربالگری:

غربالگری چه مفید باشد یا نباشد، می‌تواند با افزایش تعداد سرطان‌های تشخیص داده شده، **اپیدمی کاذب** ایجاد کنند. همچنین می‌تواند با ایجاد شیفت در نسبت بیماران تشخیص داده شده در یک مرحله زودهنگام، **آمار بقا را بدون کاهش مرگ و میر افزایش** دهد.

خطای زمان پیش‌بینی: زمانی که آزمون بر سیر طبیعی بیماری اثر نمی‌گذارد، رخ می‌دهد. تنها بیمار در زمان زودتری تشخیص داده می‌شود. زمانی که خطای زمان پیش‌بینی رخ می‌دهد، **بقای ظاهری افزایش می‌یابد، اما طول عمر واقعا طولانی نمی‌شود.**

خطای زمان آزمایش: به این دلیل اتفاق می‌افتد که تست‌های غربالگری عموما می‌توانند راحتتر سرطان‌های با رشد آهسته و قدرت تهاجم کم را نسبت به سرطان‌های با رشد سریع شناسایی کنند.

شکل شدید خطای زمان آزمایش به عنوان «**تشخیص بیش از حد بیماری**» که بیانگر «**بیماری کاذب**» است، شناخته می‌شود.

شیوع بعضی تومورهای با رشد آهسته زیاد می‌باشد و بسیاری از این تومورها، معیارهای بافت شناختی سرطان را دارند اما هرگز به لحاظ بالینی واضح نمی‌شوند یا سبب مرگ نمی‌شوند.

خطای انتخاب: جمعیتی که بیشتر برای آزمون‌های غربالگری مراجعه می‌کنند ممکن است از جمعیت عمومی که آزمون غربالگری برای انها طراحی شده، متفاوت باشند و احتمالا پیش‌آگهی بهتر یا میزان مرگ و میر کمتری، صرف‌نظر از نتایج غربالگری، داشته باشند. اینحالت **اثر داوطلبین سالم** نامیده می‌شود.

نکته: تشخیص و درمان سرطان‌هایی که هیچ گاه مشکلات بالینی ایجاد نکردند، می‌تواند سبب مضرات ناشی از درمان غیرضروری شود و به بیمار اضطراب تشخیص سرطان را القا کنند.

توجه: کارایی یک روش غربالگری در جمعیت مورد مطالعه زمانی به اثبات می‌رسد که گروه دریافت کننده غربالگری، میزان مرگ و میر کمتری ناشی از علل خاص نسبت به گروه کنترل داشته باشند.

مطالعات نشان داده است که غربالگری باعث **کاهش بروز بیماری با مرحله بالا، بقای بهبود یافته یا شیفت مرحله بیماری** می‌شود و برای تثبیت ارزش آزمون غربالگری ضروری است ، اما کافی نیست.

غربالگری برای سرطان‌های خاص

توصیه‌های غربالگری برای افراد بی‌علامت با خطر معمولی

آزمون یا فرآیند	USPSTF	ACS
سیگموییدوسکوپی	بالغین ۵۰ تا ۷۵ سال: هر ۵ سال "A" بالغین ۷۶ تا ۸۵ سال: "C" بالغین ۸۵ سال و بالاتر: "D"	افراد ۵۰ سال یا مسن‌تر، هر ۵ سال
آزمون خون مخفی مدفوع (FOBT)	بالغین ۵۰ تا ۷۵ سال: هر سال "A" بالغین ۷۶ تا ۸۵ سال: "C" بالغین ۸۵ سال و بالاتر: "D"	افراد ۵۰ سال یا مسن تر، هر سال
کلونوسکوپی	بالغین ۵۰ تا ۷۵ سال: هر ۱۰ سال "A" بالغین ۷۶ تا ۸۵ سال: "C" بالغین ۸۵ سال و بالاتر: "D"	افراد ۵۰ سال یا مسن‌تر، هر ۱۰ سال
آزمون DNA مدفوع	"I"	بالغین ۵۰ سال و بالاتر: غربالگری شود اما فاصله آن هنوز مشخص نیست
آزمون ایمونو- شیمیایی مدفوع (FIT)	"I"	بالغین ۵۰ سال و بالاتر: هر سال
CT کولونوگرافی	"I"	بالغین ۵۰سال و بالاتر: هر ۵ سال
آزمون رکتال با انگشت (DRE)	عدم توصیه	مردان ۵۰ سال و بالاتر با امید به زندگی ۱۰ سال؛ مردان ۴۵ سال و بالاتر، اگر آفریقایی- آمریکایی باشند یا خویشاوند درجه اول که زیر ۶۵ سال برای او تشخیص سرطان پروستات دادهاند؛ مردان ۴۰ سال و بالاتر، اگر چندین خویشاوند دارای سرطان پروستات زیر ۶۵ سال داشته باشد: بحث و پیشنهاد (با آزمون PSA) سالانه
آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)	مردان کمتر از ۷۵ سال: "I" مردان ۷۵ سال و بالاتر: "D"	مردان ۵۰ سال و بالاتر با امید به زندگی ۱۰ سال؛ مردان ۴۵ سال و بالاتر، اگر آفریقایی- آمریکایی باشند یا خویشاوند درجه اول که زیر ۶۵ سال برای او تشخیص سرطان پروستات دادهاند؛ مردان ۴۰ سال و بالاتر، اگر چندین خویشاوند دارای سرطان پروستات زیر ۶۵ سال داشته باشد: بحث و پیشنهاد (با آزمون PSA) سالانه
آزمون پاپ	زنان کمتر از ۶۵ سال: بعد از ۳ سال از آغاز اولین مقاربت یا تا سن ۲۱ سالگی شروع شود، حداقل هر ۳ سال "A" زنان ۶۵ سال و بالاتر که غربالگری پاپ اسمیر اخیر نرمال و کافی دارد: "D" زنان بعد از هیسترکتومی کامل به دلیلی غیر از سرطان: "D"	زنان ۲۹-۲۱ سال: ۳ سال بعد از اولین مقاربت یا تا سن ۲۱ سالگی شروع شود. هر سال پاپ اسمیر استاندارد؛ ۲ سال یک بار با آزمون مایع زنان ۳۰ تا ۷۰ سال؛ هر ۲ تا ۳ سال به شرط نرمال بودن تست آخر بود. زنان ۷۰ سال و بالاتر: اگر در ۱۰ سال گذشته هیچ پاپ اسمیر غیرنرمالی نداشته، ممکن است دیگر غربالگری نشوند. بعد از هیسترکتومی کامل به دلیل غیر از سرطان: غربالگری نمی‌خواهد
معاینه سینه توسط خود شخص	"D"	۲۰ سال و مسن‌تر، انتخابی است
معاینه بالینی سینه	زنان ۴۰ سال و بالاتر: "I" (به صورت مستقل و بدون ماموگرافی)	زنان ۴۰-۲۰ سال، هر ۳ سال؛ بالای ۴۰ سال، هر سال- سن ≤20 سال معاینه پستان توسط خود فرد زنان ۳۹-۲۰ سال ماموگرافی هر ۳ سال
ماموگرافی:	زنان ۴۰ تا ۴۹ سال: تصمیم به صورت فردی گرفته شود و سابقه‌ی بیمار را نیز محسوب کنیم "C" زنان ۵۰ تا ۷۴ سال: هر ۲ سال "B" زنان ۷۵ سال و بالاتر "I"	زنان ۴۰ سال و مسن‌تر، هر سال
تصویربرداری مغناطیسی تشدید یافته (MRI)	"I"	زنان دارای خطر سرطان پستان بیش از ۲۰درصد در طول عمر: هر سال با MRI و ماموگرافی غربالگری شود زنان دارای خطر سرطان پستان ۱۵ تا ۲۰ درصد در طول عمر: در مورد انجام سالانه MRI و ماموگرافی بحث هست زنان دارای خطر سرطان پستان کمتر از ۱۵ درصد در طول عمر: سالانه با MRI غربالگری نشود
معاینه کامل پوست	"I"	هر ماه معاینه توسط خود فرد؛ معاینه بالینی به عنوان بخشی از معاینه عمومی روتین مرتبط با سرطان

توصیه‌های حروف‌بندی شده‌ی USPSTF به صورت زیر تعریف می‌شود: (A) : شدیدا توصیه میشود که متخصص بالینی به بیماران واجد شرایط خدمات را ارائه دهد: (B) : توصیه می‌شود که متخصص بالینی خدمات را به بیماران واجد شرایط ارائه دهد: (C):هیچ توصیه‌ای برای ارائه یا عدم ارائه خدمات روتین نمی‌شود: (D): توصیه می‌شود که خدمات روتین را برای بیماران بدون علامت به کار نبریم: (I): شواهد کافی برای توصیه ارائه یا عدم ارائه خدمات روتین وجود ندارد.

علایم اختصاری: ACS، انجمن سرطان آمریکا: USPSTF، گروه ویژه‌ی اعمال پیشگیرانه ایالات متحده

نکاتی که در جدول گنجانده نشده است:

- هیچ مطالعه ای نشان نداده است که معاینه سینه توسط خود شخص ، مرگ و میر را کاهش می‌دهد بلکه **ضایعات خوش‌خیم و بدنبال آن بیوپسی پستان در آنها بیشتر** بوده است.

- ماموگرافی دارای حساسیت کمتری در تشخیص سرطان‌های پستان در زنانی که جهش‌های BRCA1, 2 را دارند ، دارد. احتمالا به علت آنکه این سرطان‌ها در زنان جوان‌تر رخ می‌دهند (که در این سنین ماموگرافی حساسیت کمتری دارد)

همچنین **غربالگری توسط MRI در زنان دارای ریسک بالا، به دلیل استعداد ژنتیکی و در زنان دارای بافت سینه‌ای خیلی متراکم، ممکن است نسبت به ماموگرافی حساس‌تر باشد.**

- هیچ مطالعه RCT تا حالا نتوانسته است تأثیر اسمیر پاپانیکولائو را در کاهش سرطان گردن رحم نشان دهد.

- FOBT سالانه می‌تواند مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال را تا یک سوم کاهش دهد.

اگر نمونه‌ها قبل از آزمون دوباره هیدراته شوند حساسیت FOBT افزایش می‌یابد، اما ویژگی کمتر شوند. همچنین ۵-۱ درصد افراد آزمون مثبت دارند که تنها ۱۰-۲ درصد آنها سرطان دارند که ۳۰-۲۰ درصدآدنوما است.

- آزمون ایمونوشیمیایی مدفوع و DNA مدفوع به نظر می‌رسد حساسیت افزایش یافته‌ای داشته باشد و می‌تواند به صورت بالقوه خسارات مرتبط با پیگیری آزمون‌های مثبت کاذب را کاهش دهد.

- **تشخیص پولیپوز آدنوماتوز با سیگموئیدوسکوپی باید با ارزیابی کل کولون با کولونوسکوپی دنبال شود.**

- یک بار کولونوسکوپی تقریبا ۲۵ درصد بیشتر از FOBT به همراه سیگوییدوسکوپی، ضایعات پیشرفته (**پولیپ‌های بیش از 10mm، آدنوماهای ویلوس، پولیپ‌های آدنوماتوز با درجه دیسپلازی بالا، سرطان مهاجم**) را شناسایی می‌کند. میزان سوراخ شدگی در کولونوسکوپی بیش از سیگوییدوسکوپی است.

- **CT کولونوگرافی**، به شرطی که در مراکز حرفه‌ای انجام شود، از نظر حساسیت برای شناسایی **پولیپ‌های برابر یا بزرگتر از 6mm** با کولونوسکوپی قابل مقایسه می‌باشد. با این حال، میزان یافته‌های غیرطبیعی خارج کولونی با اهمیت نامشخص که باید هنوز بررسی شوند، بالا می‌باشد (حدودا ۱۵ تا ۳۰ درصد)

- انجام **غربالگری سرطان ریه با CXR و سیتولوژی خلط منجر به کاهش مرگ و میر نشده است** اما غربالگری با CT اسپیرال به طور معناداری مرگ و میر را کاهش داده است ولی بدلیل عوارض و هزینه بالا آن، بخصوص برای افرادی که نتیجه تست آنها منفی یا مثبت کاذب است، انجام نمی‌شود.

- غربالگری سرطان تخمدان از طریق معاینه، سونوگرافی واژینال و ارزیابی CA-125 قابل انجام است، اما به دلیل حساسیت و ویژگی ناکافی و درصد بالای اعمال جراحی ماژور در افراد مثبت کاذب ، قابل توصیه نمی‌باشند.

- **غربالگری سرطان پروستات بسیاری از سرطان‌های بی‌علامت را شناسایی می‌کند** اما توانایی آن در تمایز تومورهایی که کشنده اما هنوز قابل درمان هستند از آنهایی که بی‌خطرند یا خطر کمی دارند، محدود است. **در مردان با سن بالای ۵۰ سال، شیوع بسیار بالایی از سرطان‌های پروستات که از نظر بالینی مهم نیستند وجود دارد.**

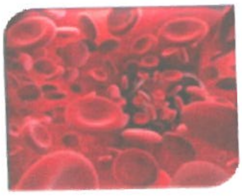
- درمان سرطان مرحله پایین پروستات از طریق جراحی و درمان پرتوتابی ممکن است سبب عوارضی شود مانند کاهش قدرت جنسی و احتباس ادراری. همچنین مقایسه پروستاتکتومی رادیکال با روش‌های انتظاری در سرطان‌های پروستاتی که از لحاظ بالینی تشخیص داده شده‌اند (نه از طریق غربالگری) نشان داد که مرگ ناشی از سرطان پروستات در گروه جراحی اندکی کاهش می‌یابد، اما کاهش معناداری از نظر آماری در مرگ و میر کلی بعد از ۱۱ سال پیگیری دیده نشد.

همچنین **فواید جراحی محدود به مردان کمتر از ۶۵ سال است و احتباس ادراری و کاهش قدرت جنسی در گروه جراحی شایع‌تر است.**

- سونوگرافی از طریق واژن و نمونه‌برداری از آندومتر ، برای ارزیابی خونریزی واژینال زنان بعد از منوپوز توصیه می‌شود اما به عنوان روش غربالگری در زنان علامت‌دار در نظر گرفته نمی‌شود.

- تست‌های انجام غربالگری برای سرطان کبد آلفافیتوپروتئین و برای بیضه شامل آلفافیتوپروتئین و LDH و β-hCG است.

سندرم های پارانئوپلاستیک خونی و درون ریز



فصل ۱۹

نکته: تولید بیش از حد و کنترل نشده هورمون‌هایی مثل ACTH، PTHrP یا وازوپرسین، ناخوشی‌های عمده ایجاد کرده و برنامه درمانی سرطان را با مشکل مواجه می‌کند. به علاوه اندوکرینوپاتی‌های پارانئوپلاستیک گاهی علت مراجعه بیمار دچار بدخیمی زمینه‌ای به شمار می‌روند.

نکته: شایعترین سندرم‌های پارانئوپلاستیک اندوکرین عبارتند از: هیپرکلسمی ناشی از تولید بیش از PTHrP و فاکتورهای دیگر، هیپوناترمی ناشی از تولید بیش از حد وازوپرسین و سندرم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH.

هیپرکلسمی ناشی از تولید نابجای PTHrP

هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی (HHM) در سرطان‌های ریه، سر و گردن ، پوست، مری، پستان، مجاری تناسلی- ادراری و مالتیپل میلوما و لنفوم شایع است که **تولید بیش از حد** PTHrP **شایعترین علت** آن است.

PHTrP، علاوه بر این که یک فاکتور هومورال در گردش است، توسط متاستازهای استخوانی (مثلا در سرطان پستان و مالتیپل میلوم) هم تولید می‌شود و می‌تواند در این نواحی استخوانی سبب استئولیز موضعی و هیپرکلسمی گردد.

PTHrP از نظر ساختاری شبیه به PTH است و به گیرنده آن متصل می‌شود و **علائم هیپرپاراتیروئیدیسم** را تقلید می‌کند.

همچنین نقش کلیدی در تکامل اسکلتی و تنظیم تکثیر و تمایز سلولی در بافت‌های پوست، مغز استخوان، پستان و فولیکول‌های مو برعهده دارد.

نکته: بیان PTHrP توسط مسیر hedgehog و فاکتورهای رونویسی Gli تحریک می‌شود که توسط فاکتورهای زیر تغییر پیدا می‌کند:

۱- **TGF-β**: توسط تومور تولید و از طریق تحریک مسیر Gli اثر می‌کند

۲- **انکوژن Ras**: باعث بیان PTHrP می‌شود.

۳- **پروتئین Tax**: در لنفوم سلول T بالغین و از طریق HTLV1 تولید و باعث تحریک پروموتورژن PTHrP را می‌شود.

نکته: احتمال تولید PTHrP **در ضایعات متاستاتیک استخوانی بیشتر از متاستاز به بافت‌های دیگر است.**

شاید به این دلیل که بافت استخوانی فاکتورهایی (برای مثال -TGF β) تولید می‌کند که باعث تقویت تولید PTHrP می‌شود و یا شاید هم متاستازهای تولید کننده PTHrP بهتر می‌توانند در بافت استخوانی نسبت به بافت‌های دیگر رشد کنند.

علت نسبتا شایع دیگر هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، **تولید بیش از حد ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D است**. به طور مثال **لنفوم و اختلالات گرانولوماتوز** ایجاد کننده هیپرکلسمی، آنزیمی را تولید می‌کنند که ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را به نوع فعالتر ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌کند، به این ترتیب منجر به افزایش جذب گوارشی کلسیم می‌شود.

سایر علل HHM عبارتند از : تولید توموری سیتوکین‌های استئولیتیک و مدیاتورهای التهابی.

تظاهرات بالینی:

تظاهر معمول HHM به این صورت است که تست‌های آزمایشگاهی روتین فرد مبتلا به بدخیمی هیپرکلسمی را نشان می‌دهند. به گونه‌ای کمتر شایع هم ممکن است هیپرکلسمی به عنوان **اولین تظاهر یک بدخیمی** خود را نشان دهد.

نکته: در صورتی که سطح **کلسیم بیش از ۳/۵ میلی‌مول در لیتر بالا رود** (بیش از ۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بیمار دچار **خستگی، تغییرات ذهنی، دهیدراتاسیون یا علائم سنگ کلیه** می‌شود.

تشخیص: افتراق HHM از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه: **وجود بدخیمی، رخداد اخیر هیپرکلسمی و سطوح بسیار بالای کلسیم سرم به نفع HHM است**، ولی مانند هیپرپاراتیروئیدیسم با **هیپرکلسیوری و هیپوفسفاتمی** همراه است. بیماران مبتلا به HHM به طور تیپیک به جای اسیدوز هایپرکلرمیک که در هایپرپاراتیروئیدیسم دیده می‌شود، **اسیدوز متابولیک** دارد.

نکته: اندازه‌گیری PTH و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D برای رد احتمال هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه و لنفوم مفید است، چرا که در HHM، PTH سرکوب می‌شود.

نکته: افزایش سطح PTHrP نیز می‌تواند تشخیص را تأیید کند و در حدود ۸۰٪ بیماران سرطانی هیپرکلسمیک افزایش یافته است.

درمان:

۱- اولین قدم حذف کلسیم اضافی از رژیم غذایی روزانه، داروها و محلول‌های داخل وریدی است.

۲- به بیماران فسفر خوراکی (مثلا ۲۵۰ میلی‌گرم ۴-۳ بار در روز) داده می‌شود تا سطح فسفر سرم به بالاتر از 10mmol/L (بالاتر از 3mg/dl) برسد.

۳- جایگزینی مایعات بدن با محلول سالین: جهت رقیق کردن کلسیم سرم و دفع کلسیم در ادرار

۴- دیورز اجباری با دیورتیک‌های لوپ هنله، می‌تواند باعث افزایش دفع کلسیم از طریق ادرار شود.

نکته: دیورتیک‌های لوپ **در موارد هیپرکلسمی تهدید کننده حیات، ارزش چندانی ندارند** و باید پس از تکمیل درمان جایگزینی مایعات بدن، آنرا تجویز نمود و تعادل مایعات در بدن بیمار را نیز به دقت کنترل کرد.

۵- بیس فسفونات‌ها مثل پامیدرونات (۹۰-۶۰ میلی‌گرم داخل وریدی)، زولیندرونات (۸-۴ میلی‌گرم داخل وریدی) و اتیندرونات خوراکی (7.5mg/kg در روز به مدت ۷-۳ روز متوالی) می‌توانند **کلسیم سرم را در مدت ۲-۱ روز پایین آورده و آزادسازی کلسیم را برای چندین هفته سرکوب کنند.** همچنین برای درمان موارد مزمن می‌توان انفوزیون بیس فسفونات را تکرار کرد و یا از انواع خوراکی دارو استفاده نمود.

نکته: در **هیپرکلسمی شدید**، اگر درمان بیس فسفونات و جایگزینی مایعات بدن با محلول سالین امکان‌پذیر نبوده و یا از سرعت کافی برخوردار نباشد، به سراغ **دیالیز** می‌رویم.

نکته: **کالسیتونین** (2-8U/kg زیر جلدی هر ۱۲-۶ ساعت) در هنگام نیاز به تصحیح سریع هیپرکلسمی شدید به کار می‌رود.

نکته: **هیپرکلسمی ناشی از لنفوم، مالتیپل میلوما و لوسمی ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها** (مثل پردنیزون ۱۰۰-۴۰ میلی گرم خوراکی که به ۴ دوز تقسیم می‌شود) پاسخ دهد.

تولید نابجای وازوپرسین: SIADH مرتبط با تومور

وازوپرسین هورمون ضدادراری است و به طور طبیعی توسط غده هیپوفیز خلفی ساخته می‌شود و تولید نابجای آن (**سندرم SIADH**) در حداقل نیمی از بیماران مبتلا به SCLC دیده می‌شود . SIADH همچنین توسط ترومای سیستم عصبی مرکزی (CNS)، عفونت‌ها و داروها به وجود می‌آید.

نکته: **پاسخ‌های جبرانی به SIADH**، از جمله کاهش تشنگی، ممکن است **سبب تأخیر در ایجاد هیپوناترمی** شود.

با این وجود، با تولید مداوم وازوپرسین اضافی، ممکن است مرکز تنظیم اسمولالیتی که تشنگی را کنترل می‌کند و ترشح وازوپرسین از هیپوتالاموس، مجددا راه‌اندازی شود.

تومورهایی که خصوصیات درون‌ریز دارند (مثل SCLC و تومورهای کارسینوئید) شایعترین منابع تولید نابجای وازوپرسین به شمار می‌روند، اگرچه تولید نابجا ممکن است در انواعی از سرطان ریه که ضایعات CNS ایجاد می‌کند، سرطان‌های سر و گردن، دستگاه ادراری- تناسلی، دستگاه گوارش و سرطان تخمدان هم دیده شود. مکانیسم فعال سازی ژن وازوپرسین در این تومورها مشخص نیست، اما چون در اغلب موارد ژن مجاور آن یعنی اکسی‌توسین هم همزمان بیان می‌شود، می‌توان گفت که این جایگاه ژنی، فعال شده است.

تظاهرات بالینی:

بیشتر بیماران دچار ترشح وازوپرسین نابجا، **بی‌علامتند** و به دلیل وجود هیپوناترمی در آزمایشات بیوشیمی روتینشان تشخیص داده می‌شوند. علائم می‌توانند مشتمل بر ضعف، بی‌حالی، تهوع، کنفوزیون، کاهش قوای ذهنی و تشنج باشند.

نکته: شدت علائم منعکس کننده سرعت بروز و وسعت هیپوناترمی است.

هیپوناترمی معمولا به کندی ایجاد می‌شود اما استفاده از مایعات داخل وریدی و یا به کارگیری داروهای جدید می‌تواند بر سرعت بروز ان بیفزاید.

تشخیص:

مشخصه‌های تشخیصی تولید نابجای وازوپرسین همان‌هایی هستند که در SIADH به علل دیگر دیده می‌شوند. هیپرناترمی و **کاهش اسمولالیته سرم در حضور اسمولالیته نرمال و یا افزایش یافته و نامتناسب ادرار** رخ می‌دهد. همچنین دفع سدیم در ادرار، جز در حضور از دست دادن حجم، نرمال یا افزایش یافته است.

دیگر علل هیپوناترمی عبارتند از: نارسایی کلیه، غده آدرنال و تیروئید، منابع فیزیولوژیک تحریک وازوپرسین (ضایعات CNS، بیماری ریوی، تهوع)، مکانیسم‌های تطابقی گردش خون (هیپوتانسیون، نارسایی قلبی، سیروز کبدی) و داروها (بسیاری از عوامل شیمی درمانی)

نکته: معمولا برای رسیدن به تشخیص، نیازی به اندازه‌گیری وازوپرسین نیست.

درمان: درمان آن شامل درمان هیپوناترمی است:

۱- **محدود کردن مصرف مایعات** به مجموع برون‌ده ادراری به اضافه مایعاتی که بدن به طور نامحسوس از دست می‌دهد، اغلب برای تصحیح جزئی هیپوناترمی کافی است.

۲- **دمکلوسایکلین** (۳۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی، ۳ تا ۴ بار در روز) می‌تواند **اثر وازوپرسین را بر لوله‌های خمیده دیستال کلیه مهار** کند. اما نسبتا به آهستگی (در مدت ۲-۱ هفته) عمل می‌کند

۳- **کانیوایتان** که یک آنتاگونیست غیرپپتیدی گیرنده V2 است، به صورت خوراکی (۱۲۰-۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یا داخل وریدی (۴۰-۱۰ میلی‌گرم) داده می‌شود و به خصوص هنگامی که با محدود کردن مصرف مایعات همراه شود، در بیماران دچار هیپوناترمی که حجم خونشان طبیعی است موثر است.

۴- **در هیپوناترمی شدید (115meq/L>Na) یا به هنگام تغییر عملکردهای ذهنی، باید از انفوزیون سالین نرمال یا هیپرتونیک (۳٪) به همراه فوروزماید** استفاده کرد تا کلیرانس آب آزاد افزایش پیدا کند.

نکته: درمان بدخیمی زمینه‌ای ممکن است باعث کاهش تولید نابجای وازوپرسین شود، اما این پاسخ آهسته است و حتی ممکن است اصلا رخ ندهد.

نکته: سرعت اصلاح سدیم بایستی آهسته باشد (0.5-1meq/L در هر ساعت) تا از جابجائی سریع مایعات و در نتیجه ایجاد«**میلینولیز پل مغزی مرکزی**» جلوگیری شود.

سندرم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH:

تولید نابجای ACTH، علت ۱۰ تا ۲۰٪ از موارد سندرم کوشینگ است.

این سندرم به ویژه در **تومورهای نورواندوکرین** دیده می‌شود و شایع‌ترین علل تولید نابجای آن به ترتیب عبارتند از:

- ✓ SCLC (بیش از ۵۰٪).
- ✓ کارسینوئید تیموسی (۱۵٪)
- ✓ تومور سلول‌های جزیره‌ای (۱۰٪)
- ✓ کارسینوئید برونشیال (۱۰٪)
- ✓ دیگر کارسینوئیدها (۵٪)
- ✓ فئوکروموسایتوما (۲٪)

تولید نابجای ACTH از بیان بیش از حد ژن پرواپیوملانوکورتین (POMC) ناشی می‌شود که علاوه بر ACTH، هورمون تحریک کننده ملانوسیت (MSH)، بتا لیپوپروتئین و پپتیدهای متعدد دیگری را رمزدهی می‌کند.

نکته: ندرتا سلول‌های توموری جزایر پانکراس، SCLC، سرطان مدولاری تیروئید، کاسینوئیدها و یا سرطان پروستات **هورمون آزاد کننده** کورتیکوتروپین (CRH) می‌سازند و بدنبال آن تولید ACTH افزایش می‌یابد.

نکته: یک مکانیسم دیگر برای ایجاد سندرم کوشینگ مستقل از ACTH عبارتست از بروز نابجای گیرنده‌های مختلف جفت شونده با پروتئین G برسطح ندول‌های غده آدرنال است که تولید نابجای گیرنده پپتید مهاری معده (GIP) بهترین مثال برای این مکانیسم است. در این مورد، **غذا باعث القای ترشح GIP می‌شود و GIP هم به گونه‌ای غیرطبیعی باعث تحریک رشد غده آدرنال و تولید گلوکوکورتیکوئیدها** می‌شود.

نکته: ژن POMC به میزان زیادی در ناحیه اگزون سوم منطقه پروموتور قرار دارد که بدلیل عدم وجود توالی سیگنالی لازم جهت پردازش پروتئین، منجر به ترشح محصولی نمی‌شود. اما علت افزایش تولید ACTH بدلیل بیان ژن (فراوان و نامنظم‌تر) در همان ناحیه پروموتوری در هیپوفیز است که بدلیل عدم وجود آنزیم کافی در جهت پردازش پلی‌پپتید حاضر، قطعات حاصله عمدتا بزرگ و غیرفعال هستند و مقداری ACTH فعال و پردازش شده هم تولید می‌شود.

تظاهرات بالینی:

مشخصات بالینی هیپرکورتیزولمی، تنها در گروه کوچکی از بیماران دچار تولید نابجای ACTH دیده می‌شود. **معمولا افزایش وزن و چربی مرکزی قابل توجهی ندارند** (به دلیل کاشکسی سرطان).

تظاهرات متابولیک سندرم ACTH نابجا عبارتند از: **احتباس مایعات در بدن، بالا رفتن فشار خون، هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک، عدم تحمل گلوکز و اغلب سایکوز ناشی از استروئید.**

نکته: سطوح خیلی بالای کورتیزول گاها آنزیم کلیوی **β11- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ II** را که درحالت طبیعی باعث غیرفعال شدن کورتیزول و ممانعت از اتصال آن به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی در کلیه می‌شود مهار می‌کند، باعث **هیپوکالمی شدید** می‌شوند.

نکته: کورتیزول بالا ممکن است منجر به **افسردگی و اختلالات شخصیتی** شود.

تشخیص: تشخیص سندرم تولید نابجای ACTH در حضور یک بدخیمی مشخص معمولا به سادگی صورت می‌گیرد. در این بیماران سطح **کورتیزول آزاد ادرار** نوسان می‌کند اما به هر حال معمولا دو تا چهار برابر بیشتر از سطح طبیعی است و ACTH **پلاسما هم معمولا از** 22pmol/L **(100pg/ml) بالاتر** است.

نکته: ACTH پایین، سندرم تولید نابجا را رد کرده و به جای آن یک علت مستقل از ACTH را برای سندرم کوشینگ مطرح می‌کند (مثل علل آدرنال یا مصرف گلوکورتیکوئید اگزوژن).

اگر چه دوز بالای دگزامتازون (۸ میلی‌گرم خوراکی)، باعث سرکوب کورتیزول ۸ صبح (۵۰٪ کاهش از مقدار پایه) در حدود ۸۰٪ از آدنوم‌های هیپوفیزی تولید کننده ACTH می‌شود، اما در ۹۰٪ موارد قادر نیست تولید نابجای ACTH را سرکوب کند (**کارسینوئیدهای برونشیال و دیگر کارسینوئیدها از این قاعده مستثنی هستند و ممکن است فیدبک تنظیمی مشابه غده هیپوفیز ایجاد کنند که توسط دوز بالای دگزامتازون سرکوب شود** و به دنبال بلوک غده آدرنال با متیراپون، تولید ACTH آنها افزایش یابد).

همچنین در صورت لزوم می‌توان از کاتتریزاسیون سینوس پتروزال بهره برد که پس از تحریک با CRH، **سه برابر شدن (نسبت ۱: ۳) غلظت ACTH در سینوس پتروزال نسبت به محیط، قویا مطرح کننده منبع هیپوفیزی** ACTH است.

مطالعات تصویربرداری هم در ارزیابی ضایعات کارسینوئید مشکوک سودمندند و امکان انجام بیوپسی و تشخیص تولید هورمون را با بکارگیری رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی مهیا می‌کنند.

درمان:

اقداماتی که در جهت کاهش سطح کورتیزول انجام می‌شود، شامل موارد زیر است:

۱- **درمان بدخیمی زمینه‌ای** ممکن است سطوح ACTH را کاهش می‌دهد، اما ندرتا برای بازگرداندن آن به حد طبیعی کافی است.

۲- **آدرنالکتومی** در بیشتر این بیماران عملی نیست، اما در صورتی که نتوان تومور را برداشت، در بیمارانی که پیش‌آگهی مطلوبی دارند (برای مثال، کارسینوئید)، برداشت غده آدرنال در نظر گرفته می‌شود

۳- **درمان طبی با کتوکونازول** (۶۰۰-۱۲۰۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز)، **متیراپون** (۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۶ ساعت یک بار)، **میتوتان** (۶-۳ گرم خوراکی در ۴ دوز، که تدریجا کاهش می‌یابد تا تولید کورتیزول در سطح اندک حفظ شود) و دیگر عواملی که سنتز یا عمل استروئیدها را مهار می‌کنند، **عملی‌ترین استراتژی درمانی** است که می‌توان برای بیماران دچار هیپرکورتیزوئیسم ناشی از تولید نابجای ACTH در نظر گرفت.

نکته: برای پرهیز از نارسایی آدرنال، جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها در نظر گرفته می‌شود.

نکته: کند شدن بهبود زخم‌ها و استعداد ابتلا به عفونت می‌تواند جراحی برداشتن تومور را در این بیماران با مشکل مواجه کند.

نکته: **علت مرگ در بیماران دچار تولید نابجای** ACTH**، اغلب عفونت‌های فرصت‌طلبی** است که توسط ارگانیسم‌هایی مثل پنوموسیستیس کارینی و مایکوزها ایجاد می‌شوند.

هیپوگلیسمی ناشی از تومور که در اثر تولید زیاده از حد IGFII ایجاد می‌شود

تومورهای مزانشیمی، همانژیوپریسیتوم، تومورهای هپاتوسلولار، کارسینوم آدرنال و شماری از تومورهای بزرگ دیگر قادر به تولید مقدار زیادی پیش‌ساز فاکتور رشد شبه انسولینی II(IGF-II) هستند.

این ترکیب به طور ضعیفی به گیرنده‌های انسولین و قویا به گیرنده‌های IGF-I متصل می‌شود و به این ترتیب **اثرات شبه انسولینی** از خود به نمایش می‌گذارد.

مکانیسم ژنی تولید بیش از حد IGF-II :

در حالت نرمال ژنی که آن را رمزدهی می‌کند. (لوکوس 11P15)، imprint می‌شود؛ یعنی فقط یکی از دو آللی را که به ارث برده است ، بروز می‌دهد. در حالی که در تومورهای احتمالا این مکانیسم مختل است و هر دو آلل بروز می‌کنند، بنابراین مقدار زیادی IGF-II با فراهم زیستی بالا تولید می‌شود.

از طرفی **IGF-II بالا هورمون رشد و انسولین را سرکوب** و منجر به کاهش پروتئین اتصالی IGF3 و ALS می‌شوند (این فاکتورها در حالت عادی IGF-II را غیرفعال می‌کنند) که در نهایت حتی علی‌رغم عدم افزایش قابل ملاحظه سطوح IGF-II، هیپوگلیسمی ایجاد می‌شود. همچنین مکانیسم دیگر تومور در صورت درگیری کبد، **کاهش گلوکونئوژنز** است.

در بیشتر موارد، تومور عامل هیپوگلیسمی **معمولاً اندازه‌ی بیش از 6cm** دارد و بدنبال گرسنگی، هیپوگلیسمی ایجاد می‌کند، و بر اساس کاهش گلوکز و سرکوب انسولین سرم به همراه علائم هیپوگلیسمی تشخیص صورت می‌گیرد. **سطوح IGF-II سرم ممکن است افزایش نیافته باشند.**

برای درمان مصرف تمامی داروهای مرتبط با هیپوگلیسمی بایستی متوقف شود. از طرفی درمان بدخیمی زمینه‌ای هم ممکن است استعداد ابتلا به هیپوگلیسمی را کاهش دهد.

نکته: **وعده‌های غذایی منظم به همراه گلوکز داخل وریدی** به هنگام گرسنگی و خواب، اغلب برای پیشگیری از هیپوگلیسمی **ضروری** است. می‌توان برای افزایش تولید گلوکز از گلوکاگون، GH و گلوکوکورتیکوئیدها نیز استفاده کرد.

گنادوتروپین جفتی انسان

hCG از دو زیر واحد α و β تشکیل شده است و هم می‌تواند به صورت هورمون کامل و فعال از نظر زیستی و هم زیرواحدهای مجزا و غیرفعال ساخته شود.

تولید نابجای hCG کامل، از همه بیشتر در تومورهای امبریونال بیضه‌ای، تومورهای سلول زایا (Germ cell)، ژرمینوم‌های خارج گنادی، سرطان ریه، هپاتوم و تومور سلول‌های جزیره‌ای پانکراس دیده می‌شود. **تولید بجای hCG در بدخیمی‌های تروفوبلاستیک دیده می‌شود.**

نکته: **تولید زیر واحد α hCG در سرطان ریه و سرطان سلول‌های جزیره‌ای پانکراس شایع‌تر است.**

سطوح بالای hCG در مردان باعث تحریک تولید استروئید (استروئیدوژنز) و نیز افزایش فعالیت آروماتاز در سلول‌های لیدیگ بیضه شده و با تولید استروژن بیشتر، **ژنیکوماستی** موجب می‌شود.

بلوغ زودرس در پسران و ژنیکوماستی در مردان بایستی توجه پزشک را به اندازه‌گیری hCG و احتمال وجود تومور بیضه یا دیگر منابع تولید نابجای hCG معطوف کند. در حالیکه **بیشتر زنان بی‌علامت‌اند.**

اندازه‌گیری hCG ساده است و درمان باید معطوف به بدخیمی زمینه‌ای باشد.

استئومالاسی انکوژنیک

استئومالاسی هیپوفسفاتمیک انکوژنیک که استئومالاسی ناشی از تومور (TIO) نیز نامیده می‌شود، با **کاهش قابل توجه فسفر سرم و هدر دادن کلیوی فسفات** مشخص می‌شود. این عارضه منجر به ضعف عضلانی، درد استخوان و استئومالاسی می‌شود. **کلسیم سرم و PTH طبیعی و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D کاهش یافته** است.

استئومالاسی انکوژنیک **معمولاً بر اثر تومورهای سلول غول‌آسا** (giant cell) که در ناحیه اسکلتی اندام‌ها یا سر پدید می‌آیند ایجاد می‌شود. این عارضه در بیماران مبتلا به سارکوم و نیز سرطان ریه و پروستات نیز دیده شده است. برداشت تومور روند بیماری را معکوس می‌کند و موید منشأ هومورال بیماری است.

نکته: فاکتور فسفاتوریک در گردش فسفاتونین نام دارد که بازجذب کلیوی لوله‌ای فسفات را مهار کرده و تبدیل ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را هم به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D مهار می‌کند.

در واقع **فسفاتونین همان فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23) است.** این فاکتور **در برخی بیماران مبتلا به استئومالاسی انکوژنیک بالا** می‌رود.

نکته: در **هیپوفسفاتمی ارثی وابسته به جنس** هم بدلیل اختلال ژن PHEX، سطح FGF23 بالا می‌رود.

برای درمان استئومالاسی انکوژنیک، در صورت امکان تومور و مکمل‌های فسفات و ویتامین D نیز تجویز می‌کنیم. **اکتروتوید** هم از هدر رفتن کلیوی فسفات در برخی بیماران مبتلا به تومور که دارای گیرنده سوماتواستاتین نوع ۲ هستند، می‌کاهد.

نکته: اسکن با اکتروتوید می‌تواند وجود چنین توموری را مشخص کند.

اریتروسیتوز

شایع‌ترین سرطان‌هایی که منجر به اریتروسیتوز می‌شوند بترتیب شامل **همانژیوبلاستومای مخچه‌ای، هپاتوم و RCC است.**

در این موارد سطح اریتروپویتین به صورت نابجا بالا رفته و توده RBC و هماتوکریت را افزایش می‌دهد ($Hct>48$ در زن ، $Hct>52$ در مرد) که در بیشتر موارد **بدون علامت** است.

در این بیماران **قدم اول اندازه‌گیری RBC mass** و در صورت بالا بودن اندازه‌گیری سطح اریتروپویتین سرم است.

در کسی که سطح اریتروپویتین بالا باشد و دچار یک سرطان مشخص باشد، در صورت عدم توجیه دیگری، مبتلا به سندرم پارانئوبلاستیک است.

نکته: برداشتن موفقیت‌آمیز تومور، معمولا سبب رفع اریتروسیتوز می‌شود. اگر نتوان تومور را جراحی کرد یا به طور موثری با پرتوتاپی یا شیمی درمانی درمان نمود، فلبوتومی می‌تواند علائم مربوط به اریتروسیتوز را کنترل نماید.

گرانولوسیتوز

تقریبا ۳۰٪ بیماران دچار **تومورهای توپر** مبتلا به گرانولوسیتوز (گرانولوسیت $> 8000/\mu L$) هستند که در حدود نیمی از بیماران دچار گرانولوسیتوز و سرطان، گرانولوسیتوز دارای یک علت غیرپارانئوپلاستیک قابل شناسایی (عفونت، نکروز، تومور، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها و...) است. سایر بیماران هم دارای پروتئین‌هایی در ادرار و سرم خود هستند که رشد سلول‌های مغز استخوان را تحریک می‌کند.

شایعترین سرطان‌ها به ترتیب **سرطان ریه و دستگاه گوارش، تومورهای مغزی و تخمدان، سرطان پستان، هوچکین و RCC** است. شایعترین فاکتورهای دخیل هم G-CSF ، GM-CSF و IL-6 است.

نکته: بیماران دچار مرحله پیشرفته بیماری نسبت به سایرین، بیشتر احتمال ابتلا به گرانولوسیتوز دارند.

نکته: گرانولوسیتوز پارانئوپلاستیک نیاز به درمان ندارد مگر در **پلاکت بالای هشتصدهزار** و این حالت با درمان موفقیت‌آمیز سرطان زمینه‌ای موجود، خود بخود رفع می‌گردد.

ترومبوسیتوز

ترومبوسیتوز (پلاکت بیش از ۴۰۰ هزار در μL) در ۳۵درصد موارد بدلیل یک سرطان زمینه‌ای بدخیم است و **شایعترین فاکتورهای مسبب IL-6 و اریتروپویتین** است. بیماران دچار ترومبوسیتوز **تقریبا همگی بدون علامت** هستند و در بیماران سرطانی ارتباط دقیقی با ایجاد ترومبوز ندارد. این حالت در ۴۰٪ بیماران مبتلا به سرطان ریه و دستگاه گوارش، ۳۰٪ مبتلایان سرطان پستان، اندومتر، تخمدان و ۱۰٪ مبتلایان لنفوم رخ می‌دهد.

در بیشتر بیماران دچار ترومبوسیتوز، وجود مرحله پیشرفته بیماری احتمال بیشتری دارد و لذا **پیش‌آگهی در آنان نسبت به بیماران فاقد ترومبوسیتوز ضعیف‌تر** است. ترومبوسیتوز پارانئوپلاستیک نیاز به هیچ درمانی ندارد.

ائوزینوفیلی

ائوزینوفیلی درحدود ۱٪ بیماران سرطانی وجود دارد. **عامل آن IL-5** است که سبب رشد ائوزینوفیل‌ها می‌شود. (بازوی بلند کروموزوم ۵ محلی است که در آنجا ژن‌های IL-5 و سایر سیتوکین‌ها قرار دارند).

همچنین ائوزینوفیلی در حدود ۱۰٪ بیماران لنفومی، ۳٪ مبتلایان سرطان ریه و برخی از بیماران دچار سرطان‌های گردنی، گوارشی، کلیوی و سرطان پستان وجود دارد .

بیماران با **تعداد ائوزینوفیل شدیدا افزایش یافته** (>5000/mL) می‌توانند **دچار تنگی نفس و خس خس** شوند.

در عکس قفسه سینه ممکن است ارتشاحات منتشر ریوی توسط ائوزینوفیل‌ها و فعال شدن آنها در ریه‌ها را نشان بدهد.

بیماران دچار ائوزینوفیلی معمولا بدون علامت هستند.

درمان شامل: بدخیمی زمینه‌ای از طریق جراحی یا رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی .

نکته: بیمارانی که دچار تنگی نفس مرتبط با ائوزینوفیلی می‌شوند، علائم با استفاده از **گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا استنشاقی** بهبود می‌یابند.

ترومبوفلبیت

ترومبوفلبیت مهاجر یا راجعه ممکن است تظاهر اولیه سرطان باشد. همچنین تقریبا ۱۵٪ بیمارانی که دچار DVT یا آمبولی ریوی می‌شوند، دارای تشخیص سرطان هستند.

نکته: وجود همزمان ترومبوز وریدهای محیطی و کارسینوم‌های احشایی، به خصوص سرطان پانکراس، **سندرم تروسو** نام دارد.

علل ایجاد DVT و PTE در بیماران سرطانی :

۱– عدم تحرک

۲– وجود کاتترهای داخل وریدی مزمن

۳– لخته‌سازی ممکن است با آزاد شدن مواد پیش انعقادی یا سیتوکین‌ها از سلول‌های توموری یا سلول‌های التهابی مرتبط با آنها و یا به واسطه چسبندگی پلاکت‌ها و تجمع آنها تشدید شود.

نکته: بیماری‌های ترومبوفلبیت اولیه هم ممکن است با سرطان در ارتباط باشند. برای مثال حدود ۲۰٪ مبتلایان به سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید، سرطان دارند.

تظاهرات بالینی:

بیماران دچار DVT معمولا با درد یا تورم پاها مراجعه می‌کنند و در معاینه فیزیکی تورم، گرمی و قرمزی پا دارند.

بیمارانی که با آمبولی ریوی مراجعه می‌کنند، دچار دیس‌پنه، درد قفسه سینه و سنکوپ بوده و معاینه فیزیکی آنها بیانگر تاکیکاردی ، سیانوز و هیپوتانسیون است.

نکته: در حدود ۵٪ از بیماران فاقد هر گونه سابقه سرطان که دارای تشخیص DVT یا آمبولی ریوی هستند. ظرف یک سال وجود سرطان تشخیص داده خواهد شد که شایع‌ترین سرطان‌های مرتبط با اپیزود ترومبوآمبولیک شامل سرطان ریه، پانکراس، سرطان‌های گوارشی، سرطان پستان، تخمدان و سرطان‌های ادراری تناسلی، لنفوم و تومورهای مغزی هستند.

تشخیص:

۱) **DVT: قدم اول سونوگرافی داپلر یا پلتیسموگرافی امپدانس** است و در صورت منفی بودن و شک بالینی بالا . **قدم بعدی ونوگرافی** جهت پرشدگی مجرایی است.

نکته: افزایش D- دایمر در بیماران سرطانی به اندازه سایر بیماران ارزش پیش‌بینی DVT را ندارد. افزایش آن در افراد بالای ۶۵ سال بدون شواهد همزمانی از ترومبوز دیده می‌شود که احتمالا به دلیل افزایش رسوب ترومبین و افزایش میزان turn over آن با بالا رفتن سن می‌باشد.

۲) **PTE (آمبولی):** قدم اول CXR، ECG ، ABG و **اسکن پرفیوژن- ونتیلاسیون** است که در صورت وجود نقائص خونرسانی سگمانی ناهماهنگ، آمبولی تشخیص داده می‌شود.

درصورت یافته مبهم سونو داپلر پاها انجام می‌شود که اگر DVT پیدا شود. جهت رد آمبولی باید **آنژیوگرام ریوی** انجام شود (در کنار درمان ضد انعقادی).

نکته: بیماران فاقد تشخیص سرطان که با اولین دوره ترومبوفلبیت یا آمبولی ریوی مراجعه کنند، نیاز به هیچ گونه آزمایش اضافی برای سرطان ندارند.

توجه: اگر لخته نسبت به درمان استاندارد مقاوم بوده یا در منطقه‌ای نامعمول باشد و یا آن که اگر ترومبوفلبیت مهاجر یا راجعه باشد، تلاش برای یافتن سرطان زمینه‌ای اندیکاسیون دارد.

درمان: بیماران دچار سرطان و تشخیص DVT یا آمبولی ریوی را باید ابتدا با **هپارین** تجزیه نشده و داخل وریدی یا هپارین با وزن مولکولی کم، به مدت **حداقل ۵ روز درمان** کرد و سپس باید وارفارین را ظرف ۲-۱ روز شروع کرد. دوز وارفارین باید به گونه‌ای تعدیل شود که INR در حدود ۳-۲ بماند.

نکته: بیماران دارای DVT **پروگزیمال به همراه کنتراندیکاسیون نسبی استفاده از ضدانعقادی‌های هپارینی** (متاستازهای خونریزی دهنده مغزی و افوزیون پریکارد) باید جهت جاگذاری **فیلتر در ورید اجوف تحتانی** (فیلترگرین فیلد) جهت پیش‌گیری از آمبولی ریه مدنظر قرار بگیرد. وارفارین را هم باید به مدت ۳ تا ۶ ماه استفاده کرد.

نکته: یک روش درمانی جایگزین، استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم به مدت ۶ ماه است.

نکته: در بیماران سرطانی که تحت اعمال جراحی بزرگ قرار می‌گیرند، باید پروفیلاکسی با هپارین یا کفش‌های پنوماتیک استفاده شود.

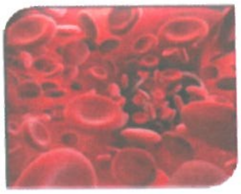
نکته: بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی درمانی و بیماران دارای کاتتر نیز باید پروفیلاکسی دریافت کنند (۱میلی‌گرم وارفارین در روز)

سندرم‌های پارانئوپلاستیک ایجاد شده توسط تولید نابجای هورمون		
سندرم پارانئوپلاستیک	**هورمون نابجا**	**نوع معمول تومور**
شایع		
هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی	پروتئین مربوط به هورمون پاراتیروئید (PTHrP) ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D هورمون پاراتیروئید (PTH) (نادر) پروستاگلاندین E2 (PGE2) (نادر)	سلول سنگفرشی (سر و گردن، ریه، پوست)، پستان، تناسلی– ادراری، گوارشی لنفوم ریه، تخمدان کلیه، ریه
سندرم تولید نابجای هورمون ضد ادراری (SIADH)	وازوپرسین	ریه (سلول سنگفرشی، سلول کوچک)، گوارشی، تناسلی– ادراری، تخمدان
سندرم کوشینگ	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)(نادر) تولید نابجای پپتید مهاری معده (GIP)، هورمون لوتئینی‌کننده (LH)، گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) و دیگر هورمون‌هایی که گیرنده جفت شده با پروتئین G دارند	ریه (سلول کوچک، کارسینوئید برونشیال، آدنوکارسینوما، سنگفرشی)، تیموس، جزایر پانکراس، کارسینوم مدولاری تیروئید جزایر پانکراس، کارسینوئید ریه، پروستات هیپرپلازی ماکروندولار آدرنال
کمتر شایع		
هیپوگلیسمی به علتی غیر از سلول جزیره‌ای	هورمون رشد شبه انسولین (IGFII) انسولین (نادر)	تومورهای مزانشیمی، سارکوم، تومور آدرنال، کبدی، گوارشی، کلیه، پروستات سرویکس (کارسینوم سلول کوچک)
بروز صفات مونث در مردان	hCG[a]	تومور بیضه (امبریونال، سمینوم)، ژرمینوم، کوریوکارسینوم، ریوی، کبدی، جزایر پانکراس
اسهال یا تحرک بیش از حد روده	کالسیتونین[b] پپتید عروقی روده (VIP) (نادر)	ریه، کولون، پستان کارسینوم مدولاری تیروئید پانکراس، فئوکروموسیتوما، مری
نادر		
استئومالاسی انکوژنیک	فسفاتونین (فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (GHRH))	همانژیوپریسیتوم، استئوبلاستوم، فیبروم، سارکوم تومورهای سلول غول‌آسا، پروستات ریه
آکرومگالی	هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) هورمون رشد (GH)	جزایر پانکراس، کارسینوئید برونشیال و دیگر انواع کارسینوئید ریه، جزایر پانکراس
هیپرتیروئیدیسم	هورمون محرک تیروئید (TSH)	مول هیداتیفورم، تومورهای رویانی، Siruma ovarii
هایپرتانسیون	رنین	تومورهای ژوکستامدولای، ریه، کلیه، پانکراس، تخمدان

a. HCG به صورت بجا، توسط تومورهای تروفوبلاستیک تولید می‌شود. تومورهای خاصی زیر واحدهای hCG b, a را بدون تناسب تولید می‌کنند. سطوح بالای hCG ندرتا باعث هیپرتیروئیدیسم می‌شود، چون این هورمون به طور ضعیفی به گیرنده TSH متصل می‌شود.

b. کالسیتونین به صورت بجا، توسط کارسینوم مدولاری تیروئید تولید می‌شود و به عنوان یک مارکر توموری کاربرد دارد.

اصول درمان سرطان



فصل ۲۰

تعریف: درمان سرطان به سرعت در حال پیشرفت است. **شیمی درمانی ستون پایه درمان امروزی است** اما گسترش دانش در مورد بیولوژی مولکولی سلول‌های سرطانی منجر به ایجاد و رشد روش‌های جدید اختصاصی تر تحت عنوان Target therapy شده است. **امروزه بیش از ۴۰۰ نوع داروی ضد سرطان در طب نوین وجود دارد.** سرطان دومین عامل مرگ و میر در ایالات متحده است. جراحی و رادیوتراپی به عنوان درمان‌های اصلی برای موارد لوکال وجود دارد.

تشخیص و Staging

درمان قطعی سرطان ابتدا نیازمند تشخیص هیستولوژیک قابل اعتماد است که شامل بیوپسی تهاجمی و غیرتهاجمی می‌شود. در بیوپسی **تهاجمی** ما به خصوصیات مورفولوژیک و invasiveness تومور و بیومارکرهای مولکولی بیان شده دست پیدا می‌کنیم. در بیوپسی **غیرتهاجمی** استفاده از Imaging و مارکرهای سرمی مانند αFP در کانسر هپاتوسلولار به تشخیص می‌رسیم.

Staging بالینی

با استفاده از معاینه بالینی و روش‌های مطالعاتی عکس‌برداری که شامل اولتراسوند، CT scan، MRI ، Whole Body PET Scan و اسکن رادیونوکلئیدی می‌باشد، انجام می‌گیرد.

Staging پاتولوژیک

قطعی‌تر است و با استفاده از روش Tumor-Node-Metastasis (TNM) انجام می‌گیرد.

در این روش نمونه بیوپسی از ۳ نظر سنجیده می‌شود:

الف) اندازه و میزان تهاجم تومور اولیه(T)

ب) تعداد و مکان لنف‌نود های درگیر (N)

ج) شواهدی از حضور یا عدم وجود متاستاز دوردست (M)

پس از محاسبه موارد بالا سرطان در Stage ۱ تا ۴ قرار داده می‌شود. به عنوان مثال سرطان کولونی که به Muscularis تهاجم داشته و ۲ تا از ۱۶ عدد لنفی را درگیر کرده و شواهدی از متاستاز دوردست ندارد← (T2N1M0) ← Stage II

بیومارکرها

به دو دسته Prognostic و Predictive تقسیم می‌شوند. به عنوان مثال عدم وجود گیرنده هورمونی و یا بیان HER2 در سرطان سینه بیانگر پیش‌آگهی ضعیف است. از طرف دیگر بیان بیش از حد HER2 در سرطان سینه پیش‌بینی کننده پاسخ به Trastuzumab است. به طور مشابه، موتاسیون KRAS در سرطان کولورکتال پیش‌بینی کننده عدم پاسخ به داروهای Panitumumab و Cetuximab است.

برای گروهی از تومورها، سطح سرمی بیومارکرها اهمیت پروگنوستیک دارند. به عنوان مثال سطح سرمی Carcinoembryonic Antigen (CEA) در سرطان کولون و α-Fetoprotein در سرطان‌های بیضه و کبد به کار می‌روند.

اصول جراحی سرطان

جراحی می‌تواند با برداشتن ضایعه یا ارگان درگیر از سرطان شدن آن جلوگیری کند.

کاربردهای جراحی در مدیریت سرطان:

۱. کمک به تشخیص از طریق بیوپسی
۲. کمک به Staging با نمونه گرفتن از غدد لنفی
۳. درمان قطعی با برداشتن تومور اولیه
۴. بازسازی و ترمیم ارگان یا اندام درگیر
۵. درمان Palliative مانند بای پس روده مسدود، دکمپرسیون نخاع
۶. لوله گذاری
۷. استنت گذاری
۸. درن گذاری

نکته: زمانی که یک سرطان ارگانی Solid لوکالیزه باشد، جراحی موثرترین درمان موجود است.

اصول رادیوتراپی سرطان

رادیوتراپی گاهی اوقات به عنوان درمان قطعی به تنهایی و یا همراه با شیمی درمانی همزمان کاربرد دارد.

برخلاف جراحی، رادیوتراپی لوکال یا منطقه‌ای می‌تواند اندام مربوطه را حفظ کند و کیفیت زندگی بیمار را ارتقا بخشند.

به عنوان مثال در سرطان حنجره، جراحی آن را بر می‌دارد اما رادیوتراپی باعث حفظ حنجره می‌شود و فرد ضایعه کمتری می‌بینند.

موارد استفاده از رادیوتراپی به عنوان درمان تسکینی:

۱) درد

۲) دیسفاژی

۳) خونریزی

نکات:

✓ بیشترین میزان حساسیت سلولی به رادیوتراپی در مراحل M و فاز G2 سلولی است.

✓ هدف رادیوتراپی رساندن بالاترین میزان دوز به سلول‌های سرطانی با پایین‌ترین سمیت برای سلول‌های سالم است.

✓ در درمان تسکینی، دوزهای خیلی بالاتر در مدت زمان کمتر تابانده می‌شود.

عوارض حاد و دیررس رادیوتراپی

ارگان	حاد	دیررس	دوز (Gy)
مغز استخوان	آپلازی	لوسمی و میلودیسپلازی	۲۵
نخاع	-	میلوپاتی	۴۵
قلب	-	پریکاردیت، CAD کاردیومیوپاتی	۴۵
رکتوم	اسهال، تنسموس	تنگی، انسداد	۶۰
چشم	کنژانکتیویت	رتینوپاتی	۵۵
ریه	پنومونیت	پنومونیت مزمن	۲۵

شیمی درمانی

شیمی درمانی به استفاده از عوامل سیتوتوکسیک به تنهایی یا در ترکیب با هم برای درمان سیستمیک سرطان اطلاق می‌شود. به طور کلی این داروها ضد پرولیفراسیون سلول‌های توموری هستند و روی سلول‌های سالم بافت‌ها نیز اثر مخرب دارند. حساس‌ترین ارگان‌ها در مقابل داروهای شیمی درمانی مغز استخوان و موکوزای GI هستند.

داروهای رایج در شیمی درمانی

دارو	سرطان مربوطه	مکانیسم اثر دارو	عوارض شایع
۵- فلورویوراسیل	GI، سرو گردن، سینه	آنتی‌متابولیت، مهارگر تیمیدیلات سنتاز	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، اسهال
جمسیتابین	پانکراس، ریه، سینه، مثانه	آنتی‌متابولیت، آنالوگ دئوکسی سیتیدین	سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ
متوترکسات	ALL، مثانه، لنفوم، Choriocarcinoma	آنتی‌متابولیت، فولیک اسید آنتاگونیست	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، ARF
دوکسوروبیسین	سینه، ریه، WHL	آنتراسیکلین، تأثیر روی DNA	سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، کاردیومیوپاتی
ایرینوتکان	کولورکتال، ریه	مهار کننده توپوایزومراز I، کامپتوتسین	سرکوب مغز استخوان، اسهال
پاکلیتاکسل	سینه، ریه، تخمدان، کاپوسی سارکوما	آلکالوئید گیاهی، مهار ساخت میکروتوبول	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی، افزایش حساسیت
وین کریستین	ALL، لنفوم، میلوما، سارکوما	آلکالوئید گیاهی، ضد تجمع میکروتوبول	یبوست، نوروپاتی محیطی
سیکلوفسفامید	سینه، NHL، CLL، سارکوما	آلکیله کننده، اتصال به DNA	سرکوب مغز استخوان، سیستیت هموراژیک، تهوع و استفراغ
سیسپلاتین	ریه، مثانه، تخمدان، سروگردن	آلکیله کننده، اتصال به DNA	نفروتوکسیک، تهوع، استفراغ، سمیت گوشی، نوروپاتی حسی

داروهای تارگت تراپی

داروهای جدید شامل **آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و یا مهار کننده‌های انتقال سیگنال** هستند که نسبتا به طور اختصاصی علیه سلول‌های تومور عمل می‌کنند و سمیت کمتری دارند.

کموتراپی Adjuant

به معنی شیمی درمانی پس از برداشتن تومور اولیه با جراحی است. این شیمی درمانی بر علیه میکروماتاستازهای دوردست سیستمیک در بیمارانی که در خطر بالایی برای عود قرار دارند استفاده می‌شود.

کموتراپی Neoadjuant

به آن کموتراپی Preoperative هم گفته می‌شود. همان طور که از نام آن پیداست، قبل از جراحی برداشت تومور با یا بدون رادیوتراپی همراه انجام می‌شود تا سایز تومور را تقلیل دهد و کار جراح آسان شود.

به عنوان مثال در نئوادجوانت تراپی موفق به جای برداشتن تمام سینه فقط Lumpectemy انجام می‌شود. در تومورهای حنجره و کانال آنال نئوادجوانت تراپی می‌تواند کل تومور را از بین برده و دیگر نیاز به جراحی نباشد.

میزان موفقیت کموتراپی در سرطان‌های مختلف
درمان پذیر در مراحل نهایی
۱) سرطان بیضه
۲) لوسمی حاد: لنفوسیتیک، پرمیلوسیتیک
۳) لنفوم: هاچکین، برخی از NHLها
۴) کوریوکارسینوما
۵) سرطان ریه سلول کوچک (SCC)
۶) تومور کودکان: تومور ویلمز، سارکوم Ewing
درمان پذیر همراه با ادجوان تراپی
۱) سرطان سینه
۲) کولورکتال
۳) Osteosarcoma
۴) NSCC
افزایش طول عمر و درمان تسکینی
۱) کولورکتال
۲) سینه
۳) تخمدان
۴) سروگردن
۵) مثانه
۶) مالتیپل میلوما
۷) کلیه
۸) هپاتوسلولر

محدودیت‌های شیمی درمانی

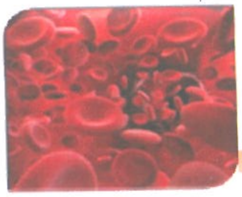
دلایل مختلفی در ارتباط با ناتوانی دوزهای استاندارد شیمی درمانی در درمان سرطان وجود دارد. به عنوان مثال بیشترین میزان رشد سلول‌های توموری و بیشترین میزان آسیب‌پذیری آن‌ها در مقابل درمان هنگامی است که تومور قابل شناسایی نیست.

کمتر از ٪۵ کل تومورها هنگام تشخیص همچنان رشد دارند. سلول‌های توموری نیز می‌توانند در برابر کموتراپی مقاوم شوند.

به عنوان مثال کاهش uptake داروی شیمی‌درمانی از طریق کاهش بیان ترانسپورترهای فولات، افزایش بیان آنزیم هدف ۵- فلوروویوراسیل، موتاسیون پروتئین TP53 که مسئول آپوپتوز است، همگی باعث مقاومت سلول‌های سرطانی می‌شوند.

داروهای Target Therapy				
دارو	سرطان مربوطه	پروتئین یا آنزیم هدف	عوارض شایع	
Alemtuzumab	CLL	CD52	تب، راش، سرکوب مغز استخوان	Monoclonal Ab
Bevasizumab	کلیه، ریه، کولورکتال	VEGF	HTN، خونریزی، پروتئینوریا، VTE	Monoclonal Ab
Ceftuximab	کولورکتال	EGFR	راش	Monoclonal Ab
Ipilimumab	ملانوم	CTLA4	Cytokine Release Storm	Monoclonal Ab
Ofatumumab	CLL	CD20	راش، اسهال، عفونت مجاری تنفسی	Monoclonal Ab
Panitumumab	کولورکتال	EGFR	راش	Monoclonal Ab
Pertuzumab	سینه	HFR2	راش، اسهال	Monoclonal Ab
Rituximab	NHL	CD20	واکنش پوستی	Monoclonal Ab
Trastuzumab	سینه	HER2	CHF	Monoclonal Ab
Axitinib	کلیه	VEGF, PDGF	HTN، اسهال، سندرم پا و دست	Signal Transduction Inhibitor
Crizotinib	ریه	EML4-ALK	ادم، اسهال	Signal Transduction Inhibitor
Dasatinib	CML	BCR-ABL	سرکوب مغز استخوان، Pleural Effusion	Signal Transduction Inhibitor
Imatinib	CML, GIST	BCR-ABL	اسهال، احتباس آب، سرکوب مغز استخوان	Signal Transduction Inhibitor
Erlotinib	ریه، پانکراس	EGFR	راش، اسهال	Signal Transduction Inhibitor
Gefitinib	ریه	EGFR	راش، HTN	Signal Transduction Inhibitor
Lapatinib	سینه	HER2-EGFR	راش، اسهال	Signal Transduction Inhibitor
Sunitinib	ریه، GIST	VEGF, KIT, PDGF	HTN، دیسفونی، سمیت کلیوی	Signal Transduction Inhibitor
Vemurafenib	ملانوم	BRAF	راش، آرترالژیا	Signal Transduction Inhibitor
All Trans Retinoic Acid	Acute Promyelocytic leukemia	عوامل تمایز سلولی	HLP، رتینوئیک اسید سندرم، Vitamin A Toxicity	دیگر داروها
Azacitidine	میلودیسپلازی	عامل هایپومتیله کننده	سرکوب مغز استخوان	دیگر داروها
Bortezomib	لنفوم، میلوم	Proteasome Inhibitor	راش، تهوع، استفراغ، نوروپاتی	دیگر داروها
Ererolimus	کلیه، سینه، نورواندوکرین	مهار کننده mtor	ضعف، اسهال، هایپرگلایسمی	دیگر داروها

تومورهای Solid کمتر شایع



فصل ۲۱

تعریف: سرطان سروگردن، ملانوما، سارکوما و کارسینوما با محل اولیه نامشخص همگی بدخیمی‌های متفاوتی هستند که هر کدام دارای ویژگی‌های اپیدمیولوژیکی، هیستوپاتولوژی، درمان و پیش‌آگهی مختص به خود می‌باشند. پیشرفت‌های اخیر در زیست مولکولی سرطان منجر به بهبود گزینه‌های درمانی برای این بیماران شده است.

سرطان سر و گردن

اپیدمیولوژی

سرطان سرو گردن در واقع کارسینومای سلول سنگفرشی است که از لایه‌ی موکوزی حفره دهان، اوروفارنکس، نازوفارنکس، هایپوفارنکس و حنجره منشأ می‌گیرد.

بدخیمی‌های دیگر منشأ گرفته از ساختارهای دیگر این ناحیه شامل تومورهای غدد بزاقی و سرطان غده تیروئید می‌شود که با تظاهر بیولوژیکی، پاتولوژی و پاسخ به درمان کاملا متفاوت با گروه اول خود را نشان می‌دهند.

سرطان سرو گردن شامل ۳/۲٪ از تشخیص‌های جدید سرطان در ایالات متحده می‌شود.

فاکتورهای خطر

فاکتورهای خطر برای این دسته سرطان‌ها:

۱. سیگار و تنباکو
۲. الکل
۳. HPV
۴. EBV

نکته: افراد با منشأ HPV معمولا جوانتر از دیگر بیماران هستند و سابقه سیگار و الکل کمتری دارند.

پاتولوژی

تقریبا ۹۵٪ سرطان‌های منشأ گرفته از نیمه فوقانی GI، کارسینومای سنگفرشی هستند که شامل ملانومای موکوسی، آدنوکارسینوما و تومورهای نورواندوکرین نیز می‌شود.

بیماری‌های با تمایز کم بدترین پروگنوز را در میان دارند.

سرطان مرتبط با EBV خاصیت Non-keratinizing دارد.

سرطان ناشی از الکل و سیگار بیشتر با موتاسیون ژن سرکوب‌گر تومور TP53 و کاهش بیان پروتئین P16INK4a همراهی دارد در حالی که سرطان مرتبط با HPV کاملا برعکس است.

تظاهر بالینی

تظاهر بالینی اغلب در ارتباط با محل درگیری می‌باشد. متاستاز معمولا در زمان تشخیص وجود ندارد و علائم و نشانه‌های بیماری غیرمتاستاتیک شامل:

۱. انسداد لوله استاش
۲. خونریزی از بینی (Epistaxis)
۳. ضایعه زخم‌دار دردناک
۴. لنفادنوپاتی گردنی
۵. دیسفاژی
۶. خشونت صدا

نکته: متاستاز در مراحل انتهایی بیماری رخ می‌دهد و بیشترین ارگان‌های درگیر شونده ریه و استخوان هستند. این بیماران دچار هایپرکلسمی و سندرم پارانئوپلاستیک ترشح کننده پروتئین شبه PTH می‌شوند.

تشخیص و تشخیص افتراقی

تشخیص قطعی نیاز به بیوپسی دارد. در درگیری‌های نودال غیرقابل لمس در معاینه و متاستازهای دور دست از CT، MRI و PET کمک گرفته می‌شود.

درمان و پیش آگهی

پیش‌آگهی به Staging تومور بستگی دارد.

میزان عمر ۵ ساله در بیماران Early Stage بیش از ۹۰٪ است.

پروگنوز بیماران سرطانی با منشأ HPV بهتر از بیماران سیگاری و الکلی است.

هم جراحی و هم رادیوتراپی برای این بیماران درمانگر است. شیمی درمانی به تنهایی تأثیر به سزایی در روند درمان ندارد اما همراهی آن با رادیوتراپی باعث افزایش خاصیت سیتوتوکسیسیته آن می‌شود.

ملانوما

اپیدمیولوژی

ملانوما نوعی بدخیمی سلول‌های ملانوسیت است که به دلیل رفتار تهاجمی و تمایل برای متاستاز از سایر سرطان‌های پوست افتراق داده می‌شود. این سرطان از لحاظ شیوع، پنجمین رتبه را در آمریکا دارد.

فاکتورهای خطر

ملانوما در افراد با رنگ پوست روشن که به طور متناوب در معرض نور آفتاب شدید برای تیره کردن پوست خود قرار می‌گیرند بیشتر دیده می‌شود.

نور آفتاب شدید و متناوب به عنوان اصلی‌ترین و مهمترین فاکتور خطر برای ملانوما در نظر گرفته می‌شود.

سایر فاکتورهای خطر:

۱) سابقه خانوادگی
۲) مالتیپل تیپیکال نووس
۳) آتیپیکال نووس

پاتولوژی

ملانوسیت‌ها از سلول‌های سیستم عصبی در دوران جنینی مشتق می‌شوند و به اپیدرم مهاجرت می‌کنند و در حفظ رنگ پوست بدن نقش دارند.

ملانوما ۴ ساب تایپ پاتولوژیکی ماژور دارد:

۱) Superficial Spreading Melanoma: شایعترین نوع آن است که در هر نقطه از بدن بروز می‌کند اما تمایل بیشتری به پاها و تنه دارد.

۲) Lentigo Maligna Melanoma: معمولا به صورت یک ماکول و بیشتر در قسمت‌هایی از بدن که در معرض نور خورشید قرار دارند ظاهر می‌گردد.

۳) Nodular Melanoma: دارای رشد عمودی به داخل درم است و به صورت یک ضایعه نودولار تیره بروز می‌کند.

۴) Acral Lentiginous Melanoma: یک نوع غیرشایع از ملانوماست که بیشتر شامل درگیری سطح دست و پا و زیر ناخن می‌شود.

تظاهر بالینی

تقریبا ۱۵٪ بیماران دارای آدنوپاتی منطقه‌ای آشکار و یا شواهد رادیوگرافیک متاستاتیک در زمان تشخیص هستند.

به دلیل نرخ بالای Sarvival در مراحل محدود بیماری بالاست، تشخیص زود بسیار مهم است.

ویژگی‌های توده بدخیم

۱) غیرقرینه
۲) حاشیه نامنظم
۳) سنگ متفاوت
۴) قطر بیشتر از 6mm
۵) ضایعه تغییر یابنده

ملانوما به غدد لنفی مجاور تهاجم می‌کند. متاستاز معمولا به ارگان‌های کبد، ریه، پوست، استخوان و مغز صورت می‌گیرد.

تشخیص و تشخیص افتراقی

تشخیص قطعی با بیوپسی است. تشخیص هیستولوژیک بر پایه ویژگی‌های مورفولوژیک و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکرهای S100 در HMB45 و MART1 می‌باشد.

درمان و پیش آگهی

نرخ Survival کاملا بستگی به قطر توده و تعداد غده‌های لنفی مجاوری درگیر و میزان متاستاز بستگی دارد. زخم شدن تومور و ریت بالای میتوز سلول‌ها نشان دهنده‌ی پروگنوز ضعیف است.

در بیماران متاستاتیک بالا بودن میزان LDH در سرم خون محیطی بیانگر prognosis ضعیف است و غیرقابل درمان می‌باشد.

در بیماران غیرمتاستاتیک جراحی wide margin المان اصلی ترایی درمانی محسوب می‌شود.

درمان ادجوان در بیمارانی که توده به طور کامل برداشته شده اما احتمال عود بالا است استفاده می‌شود که با دوز بالای اینترفرون انجام می‌گیرد.

نکته: داروی جدید Ipilimumab که یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد لنفوسیت T است در بیماران متاستاتیک به کار می‌رود.

نکته: در بیماران متاستاتیک با درگیری ژن BRAF داروی Vemurafenib و در درگیری ژن MEK داروی Trametinib به کار می‌رود.

سارکوما

اپیدمیولوژی

سارکوماها تومورهای هتروژن Solid هستند که به طور کلی به دو دسته سارکومای استخوان و سارکومای بافت نرم تقسیم می‌شوند. سارکوماهای بافت نرم دارای تقسیم بندی جزئی‌تری هستند که شامل انواع زیر می‌شوند:

۱. سروگردن
۲. احشایی
۳. رتروپریتوئن
۴. داخل شکمی
۵. اندام انتهایی

ریسک فاکتورها:

۱– تماس با رادیاسیون
۲– کارسینوژن‌های شیمیایی
۳– پیش زمینه ژنتیکی (FAP و سندرم Li Fraumeni)
۴– HHV در Kaposi sarcoma

تظاهر بالینی

تظاهر بالینی تا حد زیادی به محل درگیری و آناتومی مربوطه ارتباط دارند. به عنوان مثال سارکومای بافت نرم اندام معمولا با توده بزرگ شونده بدون درد همراهی دارد. سارکوماهای احشایی و داخل شکمی مانند GIST معمولا به طور اتفاقی یافت می‌شوند و تا زمانی که بطور لوکال درگیری ایجاد نکنند علامتی ندارند. سارکومای استخوان، مانند Ewing's Sarcoma و Osteosarcoma ، معمولا با درد تظاهر می‌یابد. شایعترین استخوان‌های درگیر، فمور، تیبیا و هوموروس هستند. در معاینه یک توده دردناک قابل لمس کشف می‌شود. ریه و استخوان شایع‌ترین محل‌ها برای متاستاز هستند.

تشخیص و تشخیص افتراقی

تشخیص سارکوما با بیوپسی انجام می‌پذیرد. این بدخیمی باید در آزمایشگاه از سایرموارد شایع‌تر شامل لنفوم، ملانوم و کارسینومای با تمایز پایین افتراق داده شود.

نکته: ایمونوهیستوشیمی سارکومای Ewing ترانسلوکاسیون کروموزوم‌های ۱۱ و ۲۲ t(11, 22) را نشان می‌دهد.

نکته: در Imaging استئوسارکوما نمای "Sunburst" و در Ewing نمای "Onion Peel" یا پوست پیازی دیده می‌شود.

درمان و پروگنوز

درمان اولیه برای بیماری لوکال جراحی است. رادیوتراپی قبل و یا بعد از جراحی در کاهش احتمال عود موارد لوکال موثر است. در سارکومای استخوانی (Ewing , Osteosarcoma) شیمی درمانی در کاهش موارد متاستاز دوردست و عود لوکال نقش به سزایی دارد. در صورت متاستاز، درمان بیشتر به صورت Palliative خواهد بود.

داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی:

۱. Doxorubicin
۲. Ifosfamide
۳. Gemcitabine

نکته: در موارد GIST داروی Imatinib استفاده می‌شود.